



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

FEOCROMOCITOMA EM CANÍDEOS: ESTUDO DE 24 CASOS CLÍNICOS

SÓNIA RAQUEL DE BRITO MACHADO FONSECA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada Niza
Doutor Mário António Pereira da Silva Soares de Pinho
Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vítor Villa de Brito

ORIENTADOR

Doutora Maria Teresa da Costa
Mendes Vítor Villa de Brito

2016

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

FEOCROMOCITOMA EM CANÍDEOS: ESTUDO DE 24 CASOS CLÍNICOS

SÓNIA RAQUEL DE BRITO MACHADO FONSECA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada Niza
Doutor Mário António Pereira da Silva Soares de Pinho
Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vítor Villa de Brito

ORIENTADOR

Doutora Maria Teresa da Costa
Mendes Vítor Villa de Brito

2016

LISBOA

À minha mãe, pela enorme força de viver.

Inspiras-me todos os dias.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer, em primeiro lugar, à minha orientadora, Professora Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vítor Villa de Brito, pelo apoio e disponibilidade e por despertar em mim o gosto pela endocrinologia.

À equipa do laboratório de Anatomia Patológica da FMV-UL, com um agradecimento especial à Dra. Sandra Carvalho pela enorme ajuda, apoio e paciência na recolha dos dados.

A todos os médicos veterinários que prontamente colaboraram, e cuja contribuição foi preciosa: ao Professor Doutor Pedro Faísca, à Dra. Cristina Ochôa, à Dra. Elsa Pereira, ao Dr. Guilherme Valadares, à Dra. Nélia Carvalho, à Dra. Ana Mota, à Dra. Ana Margarida Martins e à Dra. Ana Margarida Alho. Gostaria de agradecer especialmente à Ana Pujol Rodrigues pela enorme paciência e disponibilidade e pelo companheirismo durante o estágio na cirurgia.

A toda a equipa do HE-FMV-UL, médicos, enfermeiros e auxiliares pelo enorme apoio, disponibilidade e cooperação, pela simpatia e pelos momentos de diversão e descontração. Obrigado por me fazerem crescer e por terem tornado estes seis meses inesquecíveis.

Ao maravilhoso grupo de estagiários que me acompanhou, pela amizade, pelo grande trabalho de equipa e por toda a ajuda prestada. Vou ter saudades de todos os momentos no hospital e de todos os jantares e lanchinhos de despedida.

A todos os colegas que me acompanharam ao longo do curso, e que tornaram estes seis anos memoráveis. À Ana Sá, André, Fogaça, Domingues, Diogo, Neves, Bia, Gomes e Catarina Morais pelas maravilhosas recordações, amizade e companhia. À Susanita, pela amizade, carinho e por teres o maior coração do mundo. Um especial obrigado à Mariana, pela grande amizade e apoio, pelas confidências, pelos momentos de alegria e diversão e pelos dias incansáveis de estudo. Não teria sido possível sem vocês.

A toda a minha família, com um agradecimento muito especial aos meus pais, por sempre me apoiarem e contribuírem para a realização deste sonho. Obrigado por acreditarem sempre em mim. Um grande obrigado às minhas irmãs, Dani, minha gémea siamesa, e Nadinha, mana mais velha, pelo apoio, preocupação e por todos os grandes momentos vividos e por todos os que iremos ainda passar.

Ao André Pereira, por todo o tempo e dedicação, pela partilha de ideias, por seres sempre o meu companheiro e por apoiares incondicionalmente todas as minhas decisões. Obrigada por todos os momentos que passámos juntos e por me fazeres acreditar que sou capaz de tudo.

Por último, a todos os animais que passaram, até agora, pela minha vida, em especial aos meninos do GAAP e aos meus meninos, Lucas, Minnie e Penélope, por fazerem de mim quem sou.

Resumo

Feocromocitoma em cães: estudo de 24 casos clínicos

O feocromocitoma é um tumor endócrino raro, do sistema nervoso simpático, com origem nas células cromafins da medula adrenal e produtor de catecolaminas. O diagnóstico *ante mortem* é complexo e raro, exigindo um alto índice de suspeita por parte dos médicos veterinários, devido à natureza paroxística e inespecífica dos sinais clínicos assim como à presença de doenças concomitantes e ainda carência de meios de diagnóstico específicos e sensíveis em cães. Como resultado de potenciais consequências fatais, o diagnóstico precoce é essencial de forma a garantir qualquer possibilidade de sobrevivência do animal.

Na tentativa de enfatizar a importância desta doença endócrina, aumentando a consciência dos médicos veterinários, este estudo apresentou como objetivos: (i) caracterizar a apresentação clínica, laboratorial, imagiológica e anátomo-patológica de 24 cães com o diagnóstico histopatológico de feocromocitoma realizado no laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, entre junho de 2003 a junho de 2016; (ii) apresentar uma proposta de abordagem ao diagnóstico e manejo de feocromocitoma em cães.

Constatou-se a existência de uma vasta variedade de sinais clínicos, sendo que os mais comuns consistiram na fraqueza generalizada, na letargia e na taquipneia/arfar. A presença de doenças concomitantes (FR=63%) e de tumores de outros tecidos (FR=42%) foi bastante expressiva, o que dificultou a interpretação dos sinais clínicos e dos parâmetros laboratoriais. A medição da pressão arterial foi efetuada apenas em três animais e em nenhum animal foram realizados testes funcionais. A causa da morte foi associada à prática de eutanásia em 65% dos cães e à morte natural em 35%, sendo que, apesar da existência de doenças concomitantes, a presença de um feocromocitoma pareceu justificar o quadro clínico apresentado na maioria dos animais. A ecografia abdominal consistiu no único meio de diagnóstico que permitiu suspeitar deste tumor *ante mortem*, através da observação de uma massa adrenal. Esta suspeita apenas ocorreu em 8% dos cães, o que reforça o desconhecimento atual da presença deste tumor e das suas consequências.

Palavras-chave: cães, catecolaminas, diagnóstico, feocromocitoma, medula adrenal.

Abstract

Pheochromocytoma in dogs: study of 24 clinical cases

Pheochromocytoma is a rare endocrine tumor of the sympathetic nervous system, originating in chromaffin cells of the adrenal medulla and producing catecholamines. Ante mortem diagnosis is complex and rare, requiring a high level of suspicion from veterinarians due to the paroxysmal and non-specific nature of the clinical signs as well as the presence of concomitant diseases and a lack of specific and sensitive diagnosis tests in dogs. As a result of potential fatal consequences, early diagnosis is essential in order to guarantee any possibility of animal survival.

In an attempt to emphasize the importance of this endocrine disease, increasing the awareness of veterinarians, this study aimed to: (i) characterize the clinical, laboratory, imaging and anatomic-pathological presentation of 24 dogs with the histopathological diagnosis of pheochromocytoma performed in the laboratory Of Pathological Anatomy of the Faculty of Veterinary Medicine of the University of Lisbon, from June 2003 to June 2016; (ii) present a proposal to approach the diagnosis and management of pheochromocytoma in dogs.

A wide variety of clinical signs were found, with the most common being generalized weakness, lethargy, and tachypnoea / panting. The presence of concomitant diseases (RF=63%) and tumors of other tissues (RF=42%) was quite expressive, which made it difficult to interpret clinical signs and laboratory parameters. Blood pressure measurements were performed on only three animals and no functional tests were performed on any animal. The cause of death was associated with the practice of euthanasia in 65% of dogs and natural death in 35%, and despite the presence of concomitant diseases, the presence of a pheochromocytoma seemed to justify the clinical presentation presented in most of the animals. Abdominal ultrasound consisted of the only means of diagnosis that allowed suspicion of this ante mortem tumor, through the observation of an adrenal mass. This suspicion only occurred in 8% of the dogs, which reinforces the current lack of awareness of the presence of this tumor and its consequences.

Keywords: adrenal medulla, catecholamines, diagnosis, dogs, pheochromocytoma.

Índice Geral

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract.....	iii
Índice Geral	iv
Índice de Figuras	vii
Índice de Tabelas	vii
Índice de Gráficos.....	viii
Lista de abreviaturas e símbolos.....	ix
Relatório de Atividades de Estágio	1
I. Introdução.....	5
II - Feocromocitoma em canídeos: revisão bibliográfica	5
1. Glândulas adrenais.....	5
1.1. Medula adrenal	7
1.1.1. Histologia e Fisiologia	7
1.1.2. Papel da medula adrenal no sistema nervoso simpático	9
1.1.3. Catecolaminas	9
1.1.3.1. Síntese de catecolaminas	9
1.1.3.2. Metabolismo das catecolaminas	10
1.1.3.3. Regulação da síntese de catecolaminas	11
1.1.3.4. Mecanismo de ação das catecolaminas	12
2. Afeções da medula adrenal.....	17
2.1 Feocromocitoma	17
2.1.1 Definição	17
2.1.2. Fisiopatologia	19
2.1.3. Epidemiologia	20
2.1.4. Manifestações clínicas.....	20
2.1.4.1. Sinais clínicos associados ao excesso de catecolaminas	21
2.1.4.1.1. Hipertensão sistêmica	21
2.1.4.1.2. Repercussões oftalmológicas	22
2.1.4.1.3. Repercussões neuromusculares.....	22
2.1.4.1.4. Repercussões urinárias.....	23
2.1.4.1.5. Repercussões cardiovasculares	23
2.1.4.1.5.1. Arritmias cardíacas.....	24
2.1.4.1.5.2. Tromboembolismo	24
2.1.4.1.6. Repercussões respiratórias	25
2.1.4.1.7. Repercussões gastrointestinais.....	26
2.1.4.1.8. Fraqueza e/ou letargia	26

2.1.4.2. Sinais clínicos associados ao efeito de massa e invasão local.....	27
2.1.4.3. Sinais clínicos associados à rutura espontânea do tumor	28
2.1.4.4. Sinais clínicos associados à presença de metástases	28
2.1.5. Diagnóstico.....	29
2.1.5.1. Exame físico	29
2.1.5.2. Patologia clínica	30
2.1.5.2.1. Hemograma.....	30
2.1.5.2.2. Análises Bioquímicas	30
2.1.5.2.3. Urianálise	31
2.1.5.3. Avaliação cardíaca.....	31
2.1.5.3.1. Medição da pressão arterial	32
2.1.5.3.2. Eletrocardiograma.....	32
2.1.5.3.3. Radiografia torácica	33
2.1.5.3.4. Ecocardiografia	33
2.1.5.4. Imagiologia abdominal	33
2.1.5.4.1. Radiografia abdominal.....	34
2.1.5.4.2. Ecografia abdominal	34
2.1.5.4.3. Tomografia axial computadorizada e Ressonância magnética	35
2.1.5.4.4. Imagiologia médica funcional	37
2.1.5.5. Testes funcionais	38
2.1.5.5.1. Catecolaminas e metabolitos plasmáticos.....	38
2.1.5.5.2. Catecolaminas e metabolitos urinários	40
2.1.5.5.3. Outros.....	40
2.1.5.6. Anatomopatologia	41
2.1.6. Tratamento	43
2.1.6.1. Tratamento cirúrgico	43
2.1.6.1.1. Maneio pré-cirúrgico	43
2.1.6.1.1.1. Antagonistas α -adrenérgicos	44
2.1.6.1.1.2. Antagonistas β -adrenérgicos	45
2.1.6.1.1.3. Bloqueadores dos canais de cálcio	46
2.1.6.1.1.4. Metirosina.....	46
2.1.6.1.2. Maneio intra-cirúrgico	46
2.1.6.1.2.1. Anestesia geral	46
2.1.6.1.2.2. Complicações intra-cirúrgicas.....	48
2.1.6.1.2.2.1. Hipertensão	48
2.1.6.1.2.2.2. Hipotensão	49
2.1.6.1.2.2.3. Arritmias cardíacas	49
2.1.6.1.2.2.4. Glicémia	50

2.1.6.1.2.3. Abordagem cirúrgica.....	50
2.1.6.1.3. Maneio pós-cirúrgico	50
2.1.6.2. Tratamento médico	51
2.1.7. Prognóstico.....	52
III – Feocromocitoma em canídeos: estudo de 24 casos clínicos.....	53
1. Objetivos	53
2. Material e métodos.....	53
2.1. Amostra em estudo.....	53
2.1.1. Critérios de inclusão	53
2.1.2. Critérios de exclusão	53
2.2. Exames complementares de diagnóstico.....	53
2.3. Anatomopatologia	54
2.3.1. Classificação.....	54
2.4. Análise estatística.....	54
3. Resultados	54
3.1. Caracterização da amostra.....	54
3.2. Sinais clínicos.....	56
3.3. Exame físico.....	58
3.4. Exames complementares de diagnóstico.....	59
3.4.1. Hemograma	59
3.4.2. Análises Bioquímicas	59
3.4.3. Ionograma.....	60
3.4.4. Urina tipo II	60
3.4.5. Exames imagiológicos.....	60
3.5. Anatomopatologia	61
3.6. Doenças concomitantes	63
3.7. Tratamento e prognóstico.....	64
4. Discussão	65
4.1. Caracterização da amostra.....	65
4.2. Sinais clínicos e exame físico.....	65
4.3. Parâmetros laboratoriais.....	71
4.4. Imagiologia.....	74
4.5. Anatomopatologia e doenças concomitantes	77
4.6. Tratamento e prognóstico.....	80
4.7. Limitações do estudo.....	83
V. Conclusão	83
Bibliografia.....	85
Anexo 1 – Resultados do estudo realizado sobre feocromocitomas em cães.....	93

Índice de Figuras

Figura 1 - As glândulas adrenais, aspeto ventral (adaptado de Evans & De Lahunta, 2010). ..6	
Figura 2 - Constituição das zonas da glândula adrenal (adaptado de Guyton & Hall, 2006). ..7	
Figura 3 - Síntese e metabolismo de catecolaminas na célula cromafim (original da autora).10	
Figura 4 - Representação esquemática dos efeitos das catecolaminas na mobilização de energia no fígado, no tecido adiposo e no músculo esquelético. Os efeitos diretos são reforçados pela supressão (-) da insulina e pela estimulação (+) do glucagon pelas catecolaminas (adaptado de Feldman & Nelson, 2004). 16	
Figura 5 - Fatores responsáveis pela manifestação de fraqueza/letargia no caso particular do feocromocitoma (original da autora).27	
Figura 6 - Feocromocitoma. A – Feocromocitoma de grandes dimensões num cão com um remanescente de medula adrenal normal (m) (Adaptado de Rosol & Gröne, 2016). B – Aspeto citológico de um feocromocitoma num cão (Giemsa, x100) (Adaptado de Bertazzolo et al., 2014). C – Imagem histopatológica de um feocromocitoma num cão (H&E, x100) (Adaptado de Pisarra, 2011).422	
Figura 7 - Proposta de diagnóstico e manejo de feocromocitoma em cães (original). 82	

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Potência da ação das catecolaminas (Adaptado de Herrera & Nelson, 2010). 13	
Tabela 2 - Mecanismo de ação das catecolaminas (adaptado de Galac et al., 2010; Reusch, 2015). 14	
Tabela 3 - Efeitos farmacológicos das catecolaminas na secreção hormonal (adaptado de Herrera & Nelson, 2010). 15	
Tabela 4 - Sinais clínicos associados à presença de feocromocitoma, em cães (adaptado de McNiel & Husbands, 2005; Reusch, 2015).21	
Tabela 5 - Distribuição de canídeos (n=24) por raça, género e idade.55	
Tabela 6 - Sinais clínicos observados no estudo realizado.57	
Tabela 7 - Frequências relativas dos exames imagiológicos realizados.61	
Tabela 8 - Dados relativos à localização, invasão e metastização dos feocromocitomas no presente estudo. 62	
Tabela 9 - Estadiamento do feocromocitoma.63	
Tabela 10 - Divisão dos feocromocitomas de acordo com a sua dimensão. 63	
Tabela 11 - Presença de doenças concomitantes nos animais avaliados no presente estudo. .64	
Tabela 12 - Resumo da caracterização clínica e anatomopatológica dos animais analisados no estudo.93	
Tabela 13 - Resultados do hemograma realizado aos canídeos (n=10).97	
Tabela 14 - Resultados das análises bioquímicas realizadas aos canídeos (n=11).99	
Tabela 15 - Resultados do ionograma realizado aos canídeos (n=7). 100	
Tabela 16 - Resultados da urianálise realizada aos canídeos (n=4). 100	

Índice de Gráficos

Gráfico 1 - Frequência relativa (%) do tempo despendido nas diferentes áreas clínicas no HE-FMV (n=1265).....	1
Gráfico 2 - Frequência relativa (%) das diferentes espécies observadas no HE-FMV (n=861)2	
Gráfico 3 - Distribuição dos casos clínicos acompanhados por especialidade clínica no HE-FMV.	3
Gráfico 4 - Distribuição da variável idade da amostra populacional de canídeos (n=24).	56
Gráfico 5 - Achados no exame físico.	59

Lista de abreviaturas e símbolos

-	inibição
+	estimulação
<	menor
=	igual
>	maior
±	desvio padrão
↑	aumento
↓	diminuição
®	marca registada
A/G	relação albumina/globulinas
ACh	acetilcolina
ACTH	hormona adrenocorticotrópica (<i>adrenocorticotropic hormone</i>)
AD	adrenal direita
AE	adrenal esquerda
Alb	albumina
ALT	alanina aminotransferase
BCC	bloqueador dos canais de cálcio
Bilb T	bilirrubina total
BUN	ureia
Ca ²⁺	cálcio
CAMV's	Centros de atendimento médico-veterinários
CC	corpos cetónicos
CCL2	quimiocinas da subfamília CC ligando 2
CHCM	concentração hemoglobina corpuscular média
CO ₂	dióxido de carbono
COMT	catecol-O-metiltransferase (<i>catechol-O-methyltransferase</i>)
Creat	creatinina
CRI	taxa de infusão constante
DFM-Tc ⁹⁹	tecnécio-99 marcado com metileno difosfonato
DOPA	dihidroxiifenilalanina (<i>dihydroxyphenylalanine</i>)
DU	densidade urinária
Epi	epinefrina
FAS	fosfatase alcalina sérica
FI	fêmea inteira
FMV	Faculdade de Medicina Veterinária
FO	fêmea ovariectomizada
FR	frequência relativa
Glob T	globulinas totais
H&E	hematoxilina-eosina
HAD-AD	hiperadrenocorticismo adrenal-dependente
Hb	hemoglobina
HCl	ácido clorídrico
HE	Hospital Escolar
Ht	hematócrito
IBD	doença inflamatória intestinal (<i>inflammatory bowel disease</i>)
IL	interleucina
IPR	índice de produção de reticulócitos
IRC	insuficiência renal crónica
L1	primeira vértebra lombar
Linf	linfócitos

M	metastização
MAO	monoamina oxidase (<i>monoamine oxidase</i>)
MEN	neoplasia endócrina múltipla (<i>multiple endocrine neoplasia</i>)
MI	macho inteiro
MIBG-I¹²³	iodo-123-metaiodobenzilguanidina
MIMV	Mestrado integrado em Medicina Veterinária
mmHg	milímetros de mercúrio
MMP3	metalproteinases de matriz-3
MN	metanefrina
MO	macho orquiectomizado
Mon	monócitos
N₂O	protóxido de azoto
Nepi	norepinefrina
Neut seg	neutrófilos segmentados
NMN	normetanefrina
P	fósforo
PAAF	punção aspirativa com agulha fina
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PET	tomografia por emissão de positrões (<i>positron emission tomography</i>)
PFBG-F¹⁸	flúor-18-fluorobenzilguanidina
pH	potencial de hidrogénio
PNMT	feniletanolamina-N-metiltransferase (<i>phenylethanolamine N-methyl transferase</i>)
PT	proteínas totais
Pu/Pd	poliúria/polidipsia
RBC	eritrócitos (do inglês, <i>red blood cells</i>)
RM	ressonância magnética
SNC	sistema nervoso central
SPECT	tomografia computadorizada por emissão de fóton único (<i>single photon emission computed tomography</i>)
TAC	tomografia axial computadorizada
TRC	tempo de repleção capilar
UIC	unidade de isolamento de animais portadores de doenças infecto-contagiosas
UL	Universidade de Lisboa
VCM	volume corpuscular médio
VPC	contrações ventriculares prematuras (<i>ventricular premature contraction</i>)
WBC	leucócitos (<i>white blood cells</i>)

Relatório de Atividades de Estágio

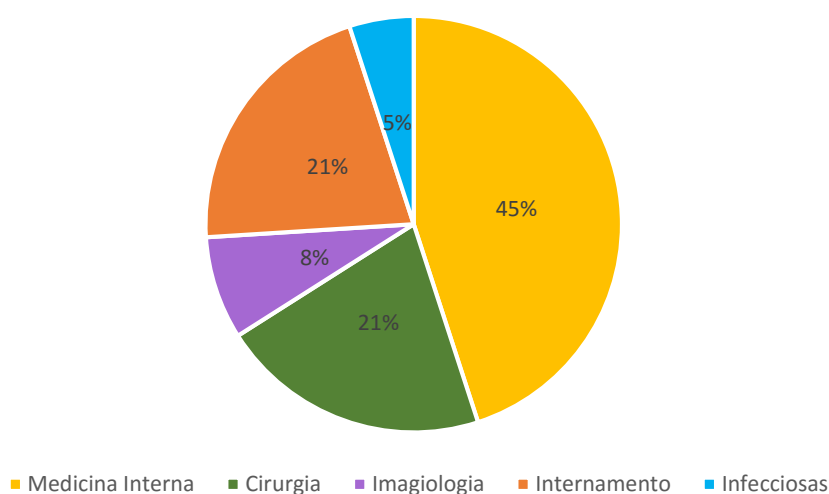
A presente dissertação, subordinada ao tema “Feocromocitoma em cães – estudo de 24 casos clínicos”, foi elaborada no âmbito do estágio curricular do curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (FMV-UL). A escolha do tema deveu-se ao grande interesse da autora pela área da endocrinologia, com especial destaque pelo estudo do feocromocitoma, visto ser um tumor raro e pouco descrito em Portugal, pelo facto do diagnóstico *ante mortem* constituir um grande desafio clínico.

O estágio curricular foi realizado no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (FMV-UL), na área de Medicina e Cirurgia de Animais de Companhia e Exóticos, com a duração de seis meses (entre 21 de setembro de 2015 a 18 de março de 2016), num total de 1265h, sob orientação da Professora Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vítor Villa de Brito.

Atividades desenvolvidas no Hospital Escolar da FMV-UL

No decorrer deste estágio a autora teve a possibilidade de integrar de forma rotativa diversos serviços hospitalares (Gráfico 1), como a consulta externa, cirurgia e imagiologia, compreendidos em horários das 8h-16h e das 13h-21h. Também integrou o serviço de internamento, participando em turnos de 12 h. Por último, teve também a oportunidade de participar na unidade de isolamento de animais portadores de doenças infecto-contagiosas (UIC). Todas as atividades realizadas foram supervisionadas pelos clínicos da área em questão, e à autora coube também as funções de integração, esclarecimento e supervisão dos alunos do 3º, 4º e 5º anos do MIMV.

Gráfico 1 - Frequência relativa (%) do tempo despendido nas diferentes áreas clínicas no HE-FMV (n=1265).



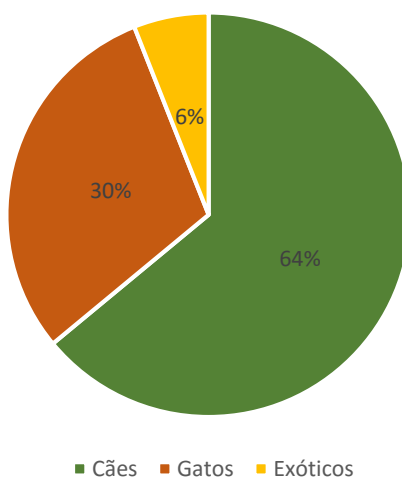
Além da participação ativa que permitiu a assimilação e consolidação de inúmeros conhecimentos médico-veterinários, este período permitiu também desenvolver estratégias de comunicação eficientes com os proprietários e estimar a melhor abordagem ao paciente.

Consulta externa

Foram cumpridas 570 horas de assistência aos médicos veterinários de serviço.

Dentro das atividades clínicas, foi possível participar num vasto leque de especialidades distintas, cuja análise descritiva relativa à sua casuística encontra-se nos Gráficos 2 e 3.

Gráfico 2 - Frequência relativa (%) das diferentes espécies observadas no HE-FMV (n=861).

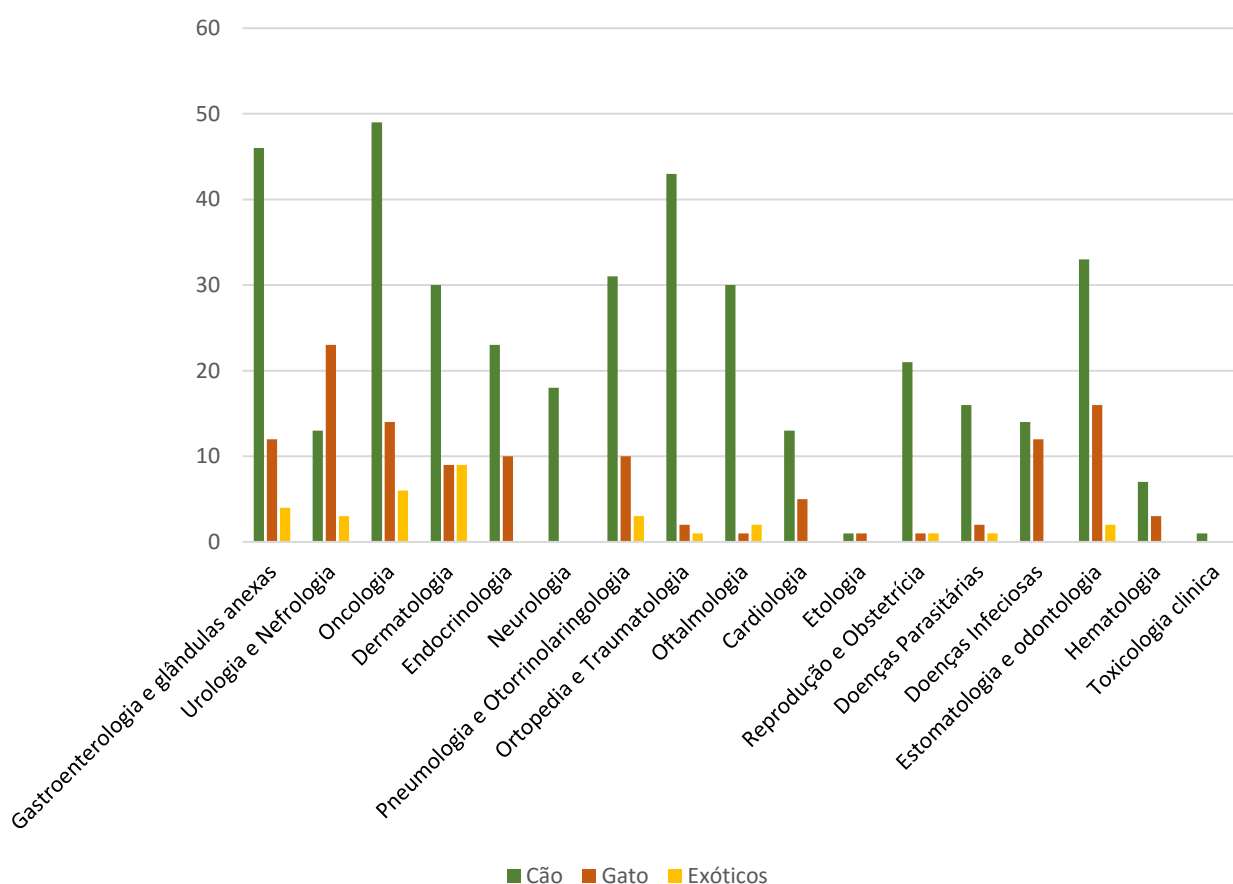


A autora teve a possibilidade de efetuar o acompanhamento das consultas e de casos clínicos, realizar a anamnese e exame clínico do animal e auxiliar na realização de procedimentos médicos e exames complementares necessários, tais como: administração de vacinas e outros fármacos, venopunções, cateterizações venosas, algalias, citologias cutâneas, auriculares e vaginais e otoscopia. Também, em determinadas situações, recorreu ao uso da lâmpada de *wood*, realizou raspagens superficiais e profundas da pele e colheita de pêlos. Também discutia com o clínico a elaboração de um plano de diagnóstico, a instituição da terapêutica adequada e prescrevia as respetivas receitas médicas.

Foi também possível participar no tratamento quimioterápico de alguns animais, onde coube à autora pesar, cateterizar e monitorizar os mesmos durante o processo.

Houve também a oportunidade de participar na imunoterapia de alguns pacientes, no âmbito das consultas de Dermatologia.

Gráfico 3 - Distribuição dos casos clínicos acompanhados por especialidade clínica no HE-FMV.



Internamento

Foram cumpridas 265 horas de carga horária total, em que a autora tinha de executar um plano diário realizado pelo médico veterinário responsável, que incluía o cumprimento dos cuidados básicos de higiene e de bem-estar do animal, monitorização, alimentação, realização de passeios, fisioterapia, preparação e administração de fármacos e de fluidoterapia, medição da pressão sanguínea e da glicémia, venopunções e cateterizações venosas, monitorização de transfusões sanguíneas, algaliações, limpeza e assepsia de lesões cutâneas, realização de pensos e enemas, colheita de amostras biológicas e acompanhamento dos tutores na hora das visitas. Também era responsável pela entrega do animal e pela elucidação dos cuidados e terapêutica a adotar por parte dos tutores, aquando da alta médica.

Cirurgia

Nesta área foram realizadas 270 horas, em que a autora era responsável pela consulta da agenda cirúrgica e realização das fichas de internamento dos animais intervencionados, assim como pela reserva das jaulas de internamento. Também recebia os animais e realizava a sua preparação pré-cirúrgica, que englobava um conjunto de procedimentos: pesagem, cateterização venosa, preparação e administração da medicação pré-cirúrgica e da indução anestésica, intubação endotraqueal, tricotomia e assepsia do animal e preparação do material

cirúrgico. No período cirúrgico desempenhou o papel de anestesista, instrumentista, circulante e ajudante de cirurgião, tendo tido oportunidade de suturar e realizar pequenos procedimentos cirúrgicos, tais como orquiectomias a gatos, ovário-histerectomia a uma gata, excisão de nódulos cutâneos e realização de uma biópsia cutânea.

Também existiu uma grande componente na área da Estomatologia, onde foi possível a realização de radiografias intraorais, com discussão dos resultados encontrados, destartarizações e extrações dentárias.

No período pós-cirúrgico fez o acompanhamento do animal, redigiu a nota de alta e foi incumbida da realização de relatórios cirúrgicos na área da estomatologia.

Imagiologia

Neste serviço, dividido entre radiologia, ecografia (abdominal, do aparelho reprodutor e ecocardiografia), endoscopia, tomografia axial computadorizada (TAC) e mielografia foram cumpridas 100 horas. Na radiologia coube à autora a receção dos animais, o auxílio na preparação e posicionamento dos mesmos e a participação na discussão dos dados encontrados. Na tomografia axial, endoscopia e mielografia a autora realizou sobretudo a cauterização e contenção dos animais, indução e controlo da anestesia e monitorização dos sinais vitais, sendo que muitas das vezes também acompanhou os animais ao internamento e no seu recobro.

Na ecografia, ficou responsável pela receção dos animais, assim como no auxílio da contenção. Foi também possível praticar a técnica ecográfica abdominal em algumas situações e auxiliar na realização de alguns procedimentos ecoguiados como: punção aspirativa de órgãos abdominais e de osso, cistocentese e abdominocentese.

Unidade de doenças infecto-contagiosas

Nesta área, com um total de 60 horas, coube à autora o transporte de animais para a UIC assim como a sua preparação e monitorização. Era também incumbida pela preparação e aplicação de fármacos, alimentação e limpeza dos animais, sempre respeitando todas as regras de vestuário (utilização de equipamento de proteção individual) e de manejo específico da unidade.

Durante o período de estágio foram realizadas sessões de formação contínua dirigidas aos estagiários acerca de: Medicina Transfusional, Emergências médicas, Eletrocardiograma, Exóticos – geral e Exóticos – Odontologia em roedores e coelhos.

Por último, foram realizados também dois estágios extracurriculares, um com a duração de duas semanas no Queen Mother Hospital for Small Animals pertencente ao Royal Veterinary College, na área de Anestesiologia e Analgesia; e outro com a duração de quatro semanas no Barton Veterinary Hospital, em Canterbury, tendo abrangido as áreas de Medicina Preventiva, Medicina Interna, Cirurgia, Imagiologia e Medicina Laboratorial.

I. Introdução

Durante muitos anos, o feocromocitoma em cães tem sido identificado de forma acidental durante a necrópsia, sendo o diagnóstico *ante mortem* extremamente raro. Tal facto deve-se ao baixo índice de suspeita por parte dos médicos veterinários, à grande inespecificidade e variedade dos sinais clínicos e à carência de meios de diagnóstico apropriados (Reusch, 2015). No entanto, como resultado de potenciais consequências fatais, o diagnóstico precoce é essencial de forma a garantir qualquer possibilidade de sobrevivência do animal (Out, 1989; Kakoki *et al.*, 2015).

Embora raro, durante a última década, a consciência acerca da presença deste tumor em animais tem crescido, devendo-se, em grande parte, ao uso rotineiro da ecografia abdominal e à identificação frequente de massas adrenais. Recentemente, têm sido introduzidos testes funcionais, assim como o uso mais frequente da tomografia axial computadorizada e da ressonância magnética, em medicina veterinária, permitindo um plano de diagnóstico mais preciso (Gostelow, Bridger & Syme, 2013; Gregori, Mantis, Benigni, Priestnall & Lamb, 2015; Salesov *et al.*, 2015).

De forma a ser possível um diagnóstico precoce, assim como um manejo correto, é crucial o conhecimento do mecanismo de ação das catecolaminas, da fisiopatologia deste tumor e do carácter paroxístico e inespecífico dos sinais clínicos, assim como a disponibilidade de testes de diagnóstico precisos (Bravo, 2002).

II - Feocromocitoma em canídeos: revisão bibliográfica

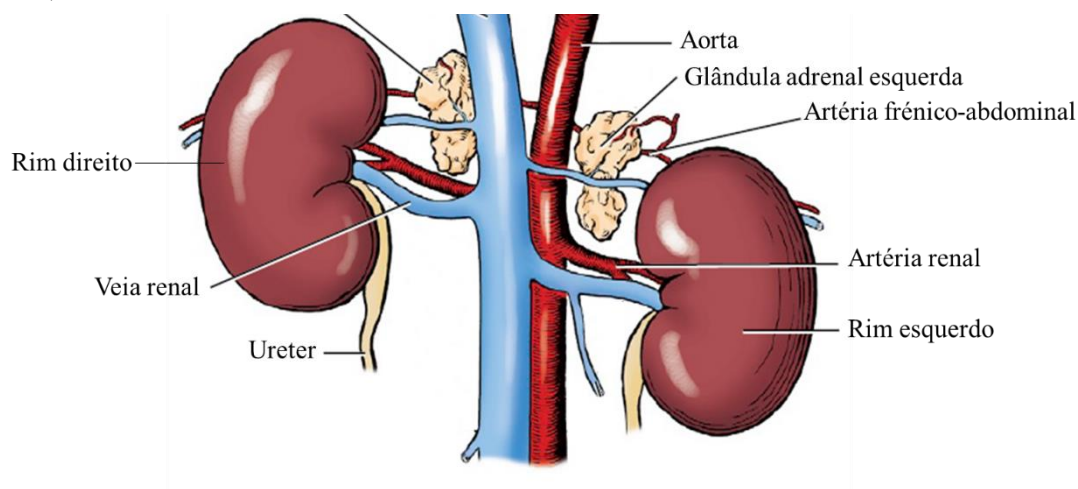
1. Glândulas adrenais

As glândulas adrenais são dois órgãos endócrinos que se encontram contíguos ao polo craniomedial de cada rim, no espaço retroperitoneal, estando intimamente relacionadas com os grandes vasos sanguíneos abdominais (Figura 1) (Dyce, Sack & Wensing, 2010; Kealy, McAllister & Graham, 2011).

A glândula adrenal esquerda apresenta dimensões superiores quando comparada à contralateral. Encontra-se delimitada, dorsalmente pelo processo transversos da segunda vértebra lombar, medialmente pela artéria aorta (segmento abdominal), caudalmente pela artéria e veia renal e, lateralmente pelo rim esquerdo (Evans & de Lahunta, 2013). Já a adrenal direita, encontra-se mais próxima do hilo do rim direito, sendo delimitada dorsalmente pelo pilar direito do diafragma e pela última costela (Kealy *et al.*, 2011), e a nível ventrolateral pelo rim direito. Medialmente está delimitada pela veia cava caudal, razão pela qual, frequentemente, a sua cápsula apresenta-se contígua à túnica adventícia deste vaso sanguíneo. A nível cranial, dois

terços desta glândula encontram-se cobertos pela extensão caudal do lobo hepático lateral direito (Evans & de Lahunta, 2013).

Figura 1 - As glândulas adrenais, aspecto ventral (adaptado de Evans & De Lahunta, 2010).



Ambas as glândulas são delimitadas a nível dorsal pela artéria frênico-abdominal e pelo músculo psoas menor, e a nível ventral pela veia frênico-abdominal (Kealy *et al.*, 2011).

Quanto à morfologia, apesar de serem geralmente alongadas, são frequentemente assimétricas e irregulares, uma vez que a sua forma é bastante influenciada pelas estruturas vasculares envolventes (Evans & de Lahunta, 2013). No cão, a dimensão média das glândulas adrenais oscila entre 2,5x1,0x0,5 cm. Não obstante, a métrica destes órgãos pode variar em função de múltiplas variantes, incluindo, a espécie, a idade ou o estado fisiológico do animal (Dyce *et al.*, 2010).

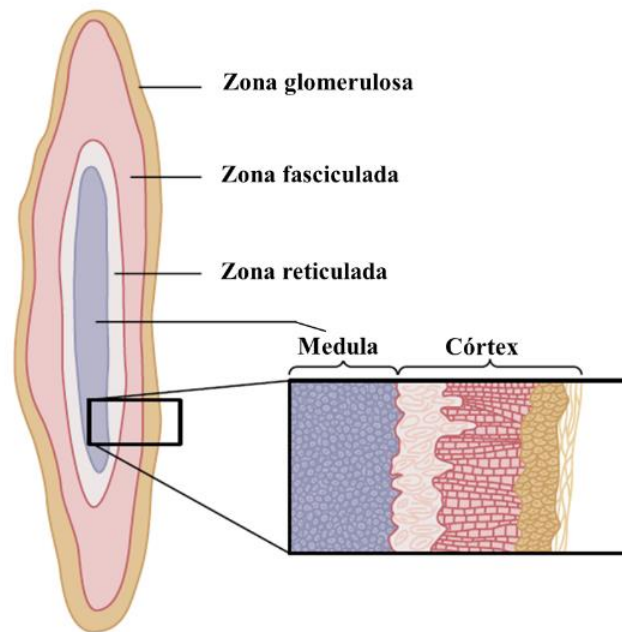
O parênquima de cada glândula é composto por duas zonas distintas (Figura 2):

- (i) Córtex: a zona mais exterior, constituído por três camadas distintas (glomerulosa, fasciculada e reticulada, do sentido exterior para o interior);
- (ii) Medula: a zona mais interior.

Ambas as zonas, para além de ser díspares macroscopicamente, também o são a nível funcional e microscópico (Dyce *et al.*, 2010), tendo origens embrionárias distintas (Qiu, Du, Wang, & Hu, 2013).

O sinergismo entre o córtex e a medula é fulcral do ponto de vista fisiológico, uma vez que as hormonas produzidas têm um papel preponderante na regulação do metabolismo e desempenham um importante papel na adaptação ao stresse (White & Porterfield, 2013).

Figura 2 - Constituição das zonas da glândula adrenal (adaptado de Guyton & Hall, 2006).



1.1. Medula adrenal

1.1.1. Histologia e Fisiologia

A medula corresponde a cerca de um quarto da dimensão total da glândula adrenal e desenvolve-se durante a fase embrionária como parte do sistema nervoso autónomo (Galac, Reusch, Kooistra, & Rijnberk, 2010). O seu parênquima pode ser equiparado a um gânglio simpático modificado, especializado na libertação neuro-hormonal e é maioritariamente constituído por células modificadas derivadas da crista neural, correspondentes aos corpos celulares de neurónios simpáticos pós-ganglionares, mas com ausência de axónios (Evans & de Lahunta, 2013; White & Porterfield, 2013).

Estas células modificadas são denominadas feocromócitos ou células cromafins, por exibirem no seu citoplasma granações de coloração amarelo-acastanhado, quando sujeitas a fixação com agentes que possuam ácido crómico (reação cromafim) (Norris & Carr, 2013; Galac *et al.*, 2010). Apresentam uma forma poligonal e organizam-se em cordões ou aglomerados arredondados em torno dos capilares sanguíneos (Junqueira & Carneiro, 2008). A sua função consiste na síntese, armazenamento e libertação de catecolaminas, como a epinefrina, a norepinefrina e a dopamina (Galac *et al.*, 2010), contidas em vesículas secretoras designadas por grânulos cromafins (White & Porterfield, 2013).

Embora a maior parte das células cromafins se encontre na medula adrenal, estas também podem estar presentes noutras localizações, nomeadamente nos gânglios simpáticos do sistema nervoso autónomo (Costa & Gomes, 2008), cérebro, epitélio intestinal, pele, junto à aorta (Galac *et al.*, 2010; Norris & Carr, 2013) e nas três camadas do córtex e cápsula da glândula

adrenal (Qiu *et al.*, 2013). Estas células cromafins extra-adrenais, apresentam características morfológicas e funcionais semelhantes às células cromafins presentes na medula adrenal (Costa & Gomes, 2008; Qiu *et al.*, 2013).

Para além das células cromafins, a medula adrenal também é constituída por células de suporte e por um pequeno número de células ganglionares simpáticas (Fung, Viveros & O'Connor, 2008).

Genericamente, existem dois tipos de células cromafins na medula adrenal, umas produtoras de epinefrina e outras de norepinefrina (Grynszpan-Winograd, 1974; Norris & Carr, 2013). No cão, sensivelmente 70% das células cromafins secretam epinefrina, enquanto que as restantes 30% secretam norepinefrina (Reusch, 2015). Embora a medula adrenal seja a única responsável pela secreção de epinefrina (Guyton & Hall, 2006), cabe-lhe apenas a produção de 30% da norepinefrina circulante, sendo que os restantes 70% são provenientes de outros neurónios pós-ganglionares simpáticos (Evans & de Lahunta, 2013).

A epinefrina e norepinefrina libertadas pela medula adrenal têm, praticamente, os mesmos efeitos no organismo que os provocados pela estimulação simpática direta. Todavia, o efeito é cinco a dez vezes mais duradouro, devido ao facto de ambas as hormonas serem removidas da corrente sanguínea de uma forma mais lenta, isto é, num período de dois a quatro minutos (Guyton & Hall, 2006). Estas catecolaminas podem ser libertadas separadamente, sob diferentes situações fisiológicas e possuem papéis independentes na homeostasia do organismo (Norris & Carr, 2016).

A inervação das células cromafins é efetuada por terminações colinérgicas de neurónios simpáticos pré-ganglionares de nervos esplâncnicos. Já a vascularização das mesmas é efetuada através do córtex adrenal, sendo que, desta forma, a medula recebe grandes concentrações de glucocorticóides, como o cortisol. O cortisol, para além de inibir a diferenciação neuronal destas células, impedindo a apresentação de axónios e dendrites, também induz a expressão da enzima feniletanolamina-N-metiltransferase (PNMT, *phenylethanolamine N-methyl transferase*) que é responsável pela conversão de norepinefrina em epinefrina, por adição de um grupo metil (White & Porterfield, 2013). No entanto, algumas das células cromafins recebem sangue arterial de forma direta, sem que este achesse o córtex adrenal. Como consequência, estas células contêm predominantemente norepinefrina (Galac *et al.*, 2010).

A proporção de epinefrina e norepinefrina no organismo varia com a idade, sendo que as adrenais fetais e neonatais secretam maioritariamente norepinefrina, havendo um aumento gradual na produção de epinefrina, até à idade adulta, onde esta última é a predominante (Norris & Carr, 2016).

1.1.2. Papel da medula adrenal no sistema nervoso simpático

As catecolaminas são libertadas da medula adrenal de forma simultânea à estimulação direta simpática dos órgãos alvo. Desta forma, os órgãos alvo são assim estimulados por dois mecanismos: o primeiro por estimulação direta pelo sistema nervoso simpático, e o segundo por estimulação indireta pela medula adrenal. Assim, este mecanismo dual de estimulação simpática funciona como um mecanismo de segurança, visto que, ambos os mecanismos se suportam mutuamente, podendo, em determinadas situações, substituir-se (Guyton & Hall, 2006). Embora a medula adrenal não seja absolutamente vital, dado não ser a única estrutura produtora de catecolaminas, quando existe o efeito de estímulos stressantes, a libertação de epinefrina, apenas produzida pela medula adrenal, torna-se benéfica (Rosol & Gröne, 2016).

1.1.3. Catecolaminas

1.1.3.1. Síntese de catecolaminas

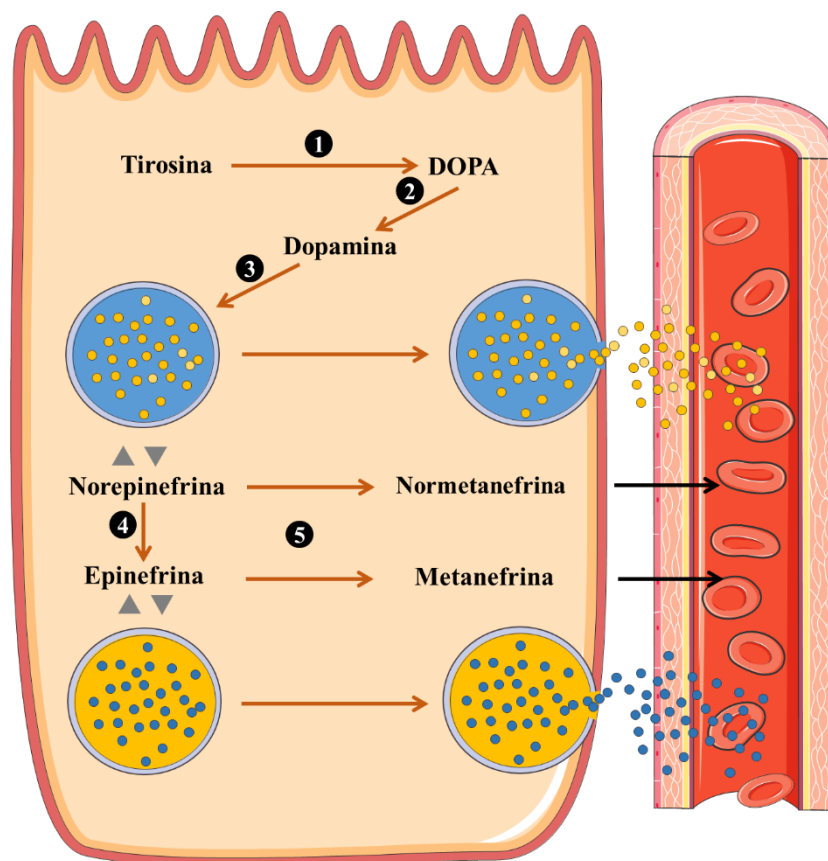
A síntese de catecolaminas pela medula adrenal inicia-se com a ligação da acetilcolina (ACh), produzida pelos neurónios simpáticos pré-ganglionares dos nervos esplâncnicos, aos recetores nicotínicos das células cromafins (Perlman & Chalfie, 1977; White & Porterfield, 2013). A estimulação pela ACh leva à entrada de Ca^{2+} para o interior destas células (Perlman & Chalfie, 1977). Como consequência, a tirosina, proveniente da dieta ou da hidroxilação da fenilalanina no fígado, (Rosol & Gröne, 2016) entra para o interior do citoplasma das células cromafins, com a subsequente hidroxilação deste aminoácido (pela tirosina hidroxilase) levando à formação de dihidroxifenilalanina (DOPA, do inglês *dihydroxyphenylalanine*). Por sua vez, a DOPA é convertida em dopamina, e transportada para o interior dos grânulos cromafins, onde é convertida em norepinefrina, pela enzima dopamina β -hidroxilase (Figura 3). Trata-se de uma reação eficiente, em que praticamente toda a dopamina é convertida em norepinefrina (White & Porterfield, 2013).

De seguida, se se tratar de uma célula produtora de norepinefrina, a via bioquímica termina e esta hormona mantêm-se nos grânulos cromafins. Por sua vez, se for uma célula produtora de epinefrina, a norepinefrina difunde-se para o citosol, onde é convertida em epinefrina pela enzima PNMT. Após este passo, a epinefrina volta para os grânulos cromafins, sendo, também ela, armazenada até à sua secreção (Figura 3) (Greco & Stabenfeldt, 2013).

Neste contexto, as moléculas de epinefrina e de norepinefrina são armazenadas nos grânulos cromafins, juntamente com outras substâncias, tais como: cromograninas, hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), somatostatina, fator natriurético atrial, adrenomedulina, péptido intestinal vasoativo, neuropeptídeo Y, endotelina-1 e peptídeo relacionado com a hormona paratiróide (Junqueira & Carneiro, 2008; Zuber, Kantorovich & Pacak, 2011; Reusch, 2015).

As catecolaminas são libertadas das células cromafins por um processo de exocitose, alcançando, consequentemente, a corrente sanguínea (Fung *et al.*, 2008).

Figura 3 - Síntese e metabolismo de catecolaminas na célula cromafim (adaptado de Reusch, 2015).



Legenda: 1- tirosina-hidroxilase; 2 – DOPA descarboxilase; 3 – dopamina β-hidroxilase; 4 – PNMT; 5 – COMT

1.1.3.2. Metabolismo das catecolaminas

O efeito fisiológico das catecolaminas é revogado primariamente por dois sistemas enzimáticos: monoamina oxidase (MAO, *monoamine oxidase*) e catecol-O-metiltransferase (COMT, *catechol-O-methyltransferase*). Ambos estes sistemas podem ser encontrados tanto em tecidos neuronais, como em tecidos não-neuronais, como o fígado e os rins (Maher & McNiel, 1997; White & Porterfield, 2013).

O metabolismo das catecolaminas, tanto de origem adrenal como neuronal, pode ocorrer por três vias: (i) via simpático-neuronal; (ii) via extra-neuronal; e (iii) via adrenomedular (Eisenhofer, Kopin, & Goldstein, 2004).

É importante salientar que a maior parte do metabolismo das catecolaminas ocorre no interior do citoplasma das células que as sintetizam. Isto deve-se, essencialmente, à passagem contínua de catecolaminas dos grânulos de armazenamento para o citosol, em que 90% destas catecolaminas são transportadas novamente para os grânulos de armazenamento, mas cerca de

10% são metabolizadas. Este mecanismo aplica-se tanto às células cromafins, como aos nervos simpáticos (Eisenhofer *et al.*, 2004). A via adrenomedular ocorre através deste mecanismo (Figura 3), sendo que, desta forma, os produtos do metabolismo das catecolaminas são libertados de forma contínua para a circulação sanguínea, em contraste com a libertação intermitente destas (Reusch, 2015).

A via simpático-neuronal consiste na principal forma de inativação das catecolaminas, ocorrendo através de duas formas: maioritariamente pelo mecanismo descrito anteriormente e, pela captação das catecolaminas circulantes pelas terminações simpáticas com posterior metabolização (Eisenhofer *et al.*, 2004).

A via extra-neuronal, consiste numa via menos relevante, sendo que a captação e o metabolismo de catecolaminas em tecidos extra-neuronais, como o fígado e os rins, é importante para a eliminação de catecolaminas circulantes. Porém, esta via contribui apenas em 25% para o metabolismo destas (Eisenhofer *et al.*, 2004; Norris & Carr, 2013; White & Porterfield, 2013). As catecolaminas também podem ser inativadas através de um processo de conjugação com sulfato, que ocorre maioritariamente no tubo digestivo, levando à formação de catecolaminas conjugadas (Eisenhofer *et al.*, 2004).

A normetanefrina (NMN), metanefrina (MN) e o ácido vanilmandélico são os metabolitos inativos mais comuns, resultantes do processo de inativação (Galac *et al.*, 2010; White & Porterfield, 2013), podendo ser encontrados na urina e no plasma (Salesov *et al.*, 2015). A NMN e a MN derivam, exclusivamente, de tecidos não-neuronais, como a medula adrenal (Eisenhofer *et al.*, 2004). Os metabolitos das catecolaminas, as catecolaminas conjugadas e as catecolaminas livres são excretadas na urina (Galac *et al.*, 2010; Reusch, 2015).

1.1.3.3. Regulação da síntese de catecolaminas

A regulação da secreção das catecolaminas pela medula adrenal é regulada primeiramente por neurónios simpáticos pré-ganglionares (Norris & Carr, 2013). Estes neurónios são estimulados por diferentes zonas do cérebro, como o hipotálamo, o tronco cerebral e o sistema límbico (de Diego, Gandía, & García, 2008; White & Porterfield, 2013), em resposta a estímulos stressantes, como a prática de exercício físico, perceção do perigo, hipoglicémia, hipovolémia, hipotensão, hipotermia e durante procedimentos cirúrgicos (Guyton & Hall, 2006; de Diego *et al.*, 2008; Galac *et al.*, 2010; White & Porterfield, 2013).

A resposta ao stress agudo pode ser particularmente marcada, devido ao facto de cada neurónio simpático pré-ganglionar que inerva a medula adrenal, afetar um grande número de células cromafins, sendo que, desta forma, a resposta é bastante amplificada (Greco & Stabenfeldt, 2013).

A liberação de catecolaminas é também controlada diretamente pelo cortisol e pela ACTH, na medida em que o desenvolvimento de uma proximidade anatômica entre o córtex e a medula adrenal durante o desenvolvimento embrionário sugere a existência de uma relação funcional entre estas duas estruturas. O cortisol, tal como referido anteriormente, para além de inibir a diferenciação neuronal das células cromafins, também induz a expressão da enzima PNMT. Por outro lado, níveis elevados de ACTH promovem o aumento das enzimas tirosina hidroxilase e dopamina β -hidroxilase (Norris & Carr, 2016).

A liberação de catecolaminas pela medula adrenal também pode ser estimulada pela ação de substâncias como a histamina, tiramina, metaclopramida, glucagon e ACh (Amaranath, Zanettin, Bravo, Barnes & Estafanous, 1988; McNiel & Husbands, 2005). A ACh aumenta a atividade da tirosina hidroxilase e da dopamina β -hidroxilase, nas células cromafins, estimulando, igualmente, o processo de exocitose (White & Porterfield, 2013).

Para que os níveis de catecolaminas armazenadas nos grânulos cromafins se mantenham constantes, mesmo com a alteração da atividade simpática, a síntese de catecolaminas deve-se encontrar equilibrada com o seu metabolismo e liberação para a corrente sanguínea (Eisenhofer *et al.*, 2004; White & Porterfield, 2013).

1.1.3.4. Mecanismo de ação das catecolaminas

As catecolaminas estão envolvidas na regulação do metabolismo intermediário, bem como na resposta dos animais a fatores de stresse (Greco & Stabenfeldt, 2013).

As suas ações são mediadas por recetores membranares, denominados de recetores adrenérgicos, localizados nos tecidos-alvo. Estes recetores podem ser divididos em recetores α e β , que por sua vez se podem subdividir em: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e β_3 (Galac *et al.*, 2010). Tanto a epinefrina, como a norepinefrina atuam nos recetores α e β , apresentando a mesma potência na estimulação dos recetores α_1 , α_2 e β_1 . No entanto, a epinefrina é mais potente na estimulação dos recetores β_2 enquanto a norepinefrina é mais potente na estimulação dos recetores β_3 (Tabela 1) (Herrera & Nelson, 2010; Reusch, 2015).

Tabela 1 - Potência da ação das catecolaminas (Adaptado de Herrera & Nelson, 2010).

Recetor	Potência catecolaminas
$\alpha 1$	Epi \approx Nepi
$\alpha 2$	Epi \approx Nepi
$\beta 1$	Epi = Nepi
$\beta 2$	Epi \gg Nepi
$\beta 3$	Nepi \gg Epi

Por outro lado, a dopamina atua nos recetores dopaminérgicos (D1 e D2), sendo que em concentrações fisiológicas não tem grande efeito nos recetores adrenérgicos, mas com o aumento da sua concentração plasmática, pode atuar também nos recetores α e β (Zuber *et al.*, 2011, White & Porterfield, 2013). De uma forma geral, os efeitos das catecolaminas estão dependentes das suas concentrações, assim como da densidade dos diferentes subtipos de recetores presentes nos tecidos (Tabela 2 e 3) (Galac *et al.*, 2010).

Os recetores $\alpha 1$ são encontrados maioritariamente no músculo liso, incluindo artérias e veias periféricas, sendo que a sua estimulação leva a vasoconstrição, aumentando a pressão sanguínea sistémica e reduzindo a perfusão dos órgãos (Tabela 2) (Zuber *et al.*, 2011, Norris & Carr, 2013). Os recetores $\alpha 2$ podem, também eles, estar presentes no músculo liso, sendo que a sua estimulação conduz a vasodilatação arterial e vasoconstrição coronária. Por outro lado, também se podem encontrar na superfície pré-sináptica dos gânglios simpáticos, controlando, por *feedback* negativo, a libertação de norepinefrina (Tabela 2) (Zuber *et al.*, 2011).

A estimulação dos recetores $\beta 1$ afeta maioritariamente o coração e dos $\beta 2$ a contração do músculo liso e o metabolismo intermediário (Tabela 2 e 3) (Greco & Stabenfeldt, 2013). Os recetores $\beta 1$ atuam nos cardiomiócitos, apresentando um efeito inotrópico e cronotrópico positivo. A estimulação destes recetores pode resultar igualmente num aumento da libertação de renina pelo rim, com consequente ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que se traduz também num aumento da pressão sanguínea arterial, por vasoconstrição arteriolar (Zuber *et al.*, 2011).

Tabela 2 - Mecanismo de ação das catecolaminas (adaptado de Galac et al., 2010; Reusch, 2015).

Tipo de recetor	Localização tecido	Ação após ativação recetor
$\alpha 1$	Músculo liso vascular	↑ vasoconstrição (↑PA)
	Fígado	↑ glicogenólise e gluconeogénese
	Olho	↑ contração músculo ciliar (midríase)
	Pele	↑ contração músculo pilomotor (pilo ereção)
	Intestino	↑ tónus esfíncteres, relaxamento músculo liso
$\alpha 2$	Nervos pré-ganglionares	↓ libertação norepinefrina
	Músculo liso vascular	↑ vasoconstrição (↑PA)
	Plaquetas	↑ agregação plaquetária
	Células adiposas	↓ lipólise
	Cérebro	↓ libertação norepinefrina
$\beta 1$	Miocárdio	↑ força e frequência de contração
	Células adiposas	↑ lipólise
	Nervos	↑ velocidade de condução
	Maioria dos tecidos	↑ termogénese
$\beta 2$	Músculo liso vascular	↓ vasoconstrição (↑ fluxo sanguíneo)
	Músculo liso bronquiolar	↓ contração (broncodilatação)
	Fígado	↑ glicogenólise e gluconeogénese
	Músculo liso intestinal	↓ motilidade intestinal, ↑ tónus esfíncteres
	Tecido adiposo	↑ lipólise
	Músculo	↑ velocidade de contração muscular e glicogenólise
$\beta 3$	Células adiposas	↑ lipólise
	Músculo liso intestinal	↑ motilidade intestinal
D1	Músculo liso vascular	↓ vasoconstrição
	Túbulo renal	↑ natriurese
D2	Nervos simpáticos	Inibe libertação sináptica de norepinefrina

Legenda: PA= pressão arterial; ↑ - aumento; ↓ - diminuição.

Tabela 3 - Efeitos farmacológicos das catecolaminas na secreção hormonal (adaptado de Herrera & Nelson, 2010).

Efeitos endócrinos	Recetores α	Recetores β
Córtex adrenal	↓ aldosterona	↓ aldosterona
Pâncreas		
Células α	↓ glucagon	↑↑ glucagon
Células β	↓↓ insulina	↑ insulina
Células D		↑ somatostatina
Células PP	↑ polipéptido pancreático	
Estômago		↑ gastrina
Rins		↑ eritropoietina e renina
Paratiróides		↑ hormona paratiróide
Ovários		↑ progesterona
Testículos		↑ testosterona

Legenda: ↑ - aumento; ↓ - diminuição.

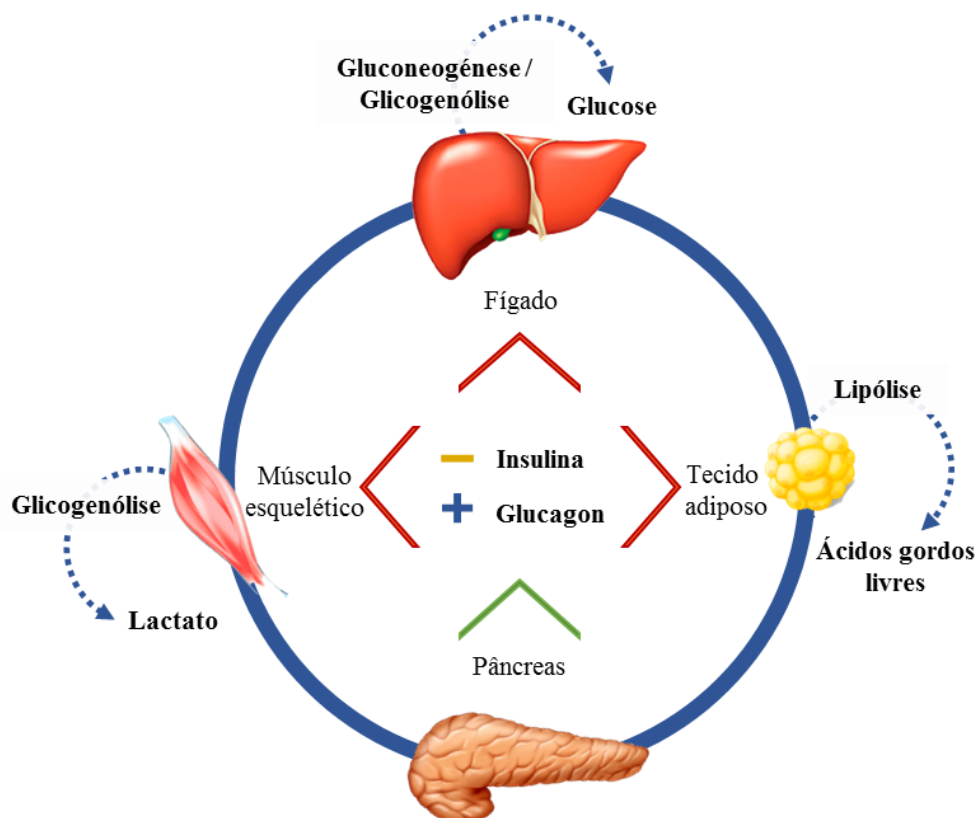
A epinefrina, por atuar nos recetores β_2 , adota um papel muito mais importante no metabolismo intermediário do que a norepinefrina (Greco & Stabenfeldt, 2013). Desta forma, atua como uma hormona metabólica (Figura 4), levando ao aumento dos níveis de glucose sanguíneos, como consequência da glicogenólise e da gluconeogénese a nível hepático, assim como da glicogenólise no músculo esquelético. Promove, de forma similar, a lipólise, através da interação com recetores presentes nas células adiposas, levando ao aumento da concentração de ácidos gordos livres na circulação sanguínea (Greco & Stabenfeldt, 2013; Norris & Carr, 2013). Estes efeitos metabólicos são reforçados pelo efeito dominante supressivo da insulina, através da ativação dos recetores α_2 , e pelo efeito estimulador do glucagon através da ativação dos recetores β (Tabela 3 e Figura 4) (Reusch, 2015). A estimulação destes recetores pode induzir também vasodilatação arterial tanto no coração, como no músculo esquelético, resultando numa diminuição da resistência total periférica, com diminuição da pressão diastólica e um aumento do débito cardíaco (Greco & Stabenfeldt, 2013). Além destes efeitos, também se verifica um aumento da libertação de norepinefrina pelos gânglios simpáticos (Zuber *et al.*, 2011) e broncodilatação (Tabela 2) (Reusch, 2015).

Já os recetores β_3 regulam primariamente o gasto energético e a lipólise (Reusch, 2015).

A ativação dos recetores D1 resulta em vasodilatação das artérias renais, promovendo um aumento do fluxo sanguíneo renal, com consequente aumento da excreção de sódio (natriurese), enquanto a ativação dos recetores D2 inibe a secreção de norepinefrina pelas terminações nervosas simpáticas, traduzindo-se num ligeiro efeito inotrópico negativo no coração. No entanto, como referido anteriormente, níveis elevados de dopamina podem estimular os

recetores α e β_1 , resultando em vasoconstrição e aumento da frequência cardíaca (Tabela 2) (Zuber *et al.*, 2011).

Figura 4 - Representação esquemática dos efeitos das catecolaminas na mobilização de energia no fígado, no tecido adiposo e no músculo esquelético. Os efeitos diretos são reforçados pela supressão (-) da insulina e pela estimulação (+) do glucagon pelas catecolaminas (adaptado de Feldman & Nelson, 2004).



De uma forma geral, a norepinefrina conduz a vasoconstrição (α_1) e aumento da contractilidade e frequência cardíaca (β_1), sendo que estes efeitos são modulados por um mecanismo reflexo (p. ex. um aumento da frequência cardíaca é limitado simultaneamente por uma estimulação vagal). A epinefrina, por atuar nestes mesmos recetores (α_1 e β_1), apresenta efeitos semelhantes. No entanto, atua também nos recetores β_2 , sendo que a sua ação na pressão arterial é variável e dependente da sua concentração plasmática. Assim, baixas concentrações de epinefrina estimulam maioritariamente os recetores β_2 (vasodilatação), enquanto concentrações mais elevadas estimulam predominantemente os recetores α_1 (vasoconstrição) (Reusch, 2015). Em suma, a resposta da medula adrenal auxilia o organismo em situações de stresse, mediando a resposta de “luta ou fuga”, caracterizada por: aumento da contratilidade e frequência cardíaca, aumento da pressão arterial, aumento da frequência respiratória, diminuição da motilidade gastrointestinal, aumento da glicémia, lipémia e do estado de alerta (White & Porterfield, 2013; Reusch, 2015).

A estimulação prolongada dos recetores das catecolaminas pode levar a uma diminuição no número destes recetores, e consequentemente a uma diminuição progressiva da resposta dos tecidos-alvo (taquifilaxia) (Maher & McNiel, 1997). Esta dessensibilização parece ser reversível, quando os níveis de catecolaminas voltam aos seus níveis fisiológicos (Zuber *et al.*, 2011).

2. Afeções da medula adrenal

As neoplasias são consideradas afeções primárias da medula adrenal (Fung *et al.*, 2008). De entre estas, a mais comum, no cão, tem origem nas células cromafins e denomina-se feocromocitoma (Fung *et al.*, 2008; Pacak, 2011). Quando este tumor tem origem nas células cromafins extra-adrenais, é denominado de paraganglioma ou feocromocitoma extra-adrenal (La Perle & Capen, 2007; Harari & Inabnet, 2011). Existem também paragangliomas, com origem nos órgãos quimiorrecetores (e não nas células cromafins), sendo, nesta situação, igualmente conhecidos como quemodectomas, que são mais frequentes no cão (Rosol & Gröne, 2016).

Podem também ser encontradas outras neoplasias com origem nas células da neuroectoderme, tais como, os neuroblastomas, os ganglioneuromas (Capen, 2002; Fung *et al.*, 2008;), e ainda lesões hiperplásicas, quer difusas quer nodulares (Norris & Carr, 2013; Rosol & Gröne, 2016), sendo que estas últimas podem preceder o aparecimento de feocromocitomas, em touros, ratos de laboratório e humanos (Rosol & Gröne, 2016).

Também podem ocorrer metastizações de outras neoplasias na medula adrenal. As metástases são geralmente bilaterais, sendo a medula adrenal um local precoce de metastização, como resultado da baixa pressão sanguínea neste órgão. A invasão direta é difícil devido à presença da cápsula adrenal. Em cães, o envolvimento da adrenal em situações de neoplasias metastáticas é estimado nos 21%, sendo que é nos casos de melanoma e de carcinoma (pancreático, pulmonar, mamário, prostático e gástrico) que estão descritas as taxas mais altas de metastização (Rosol & Gröne, 2016).

2.1 Feocromocitoma

2.1.1 Definição

O termo feocromocitoma foi proposto primeiramente em 1912, por Ludwig Pick, um patologista alemão. É composto por três palavras, provenientes do grego: *phaios* (escuro), *chroma* (cor) e *cytoma* (tumor), que são indicativas da reação cromafim, já explicada em epígrafe (Reusch, 2015).

O feocromocitoma é um tumor endócrino, do sistema nervoso simpático, com origem nas células cromafins (feocromócitos) da medula adrenal e produtor de catecolaminas (Barthez, Marks, Woo, Feldman, & Matteucci, 1997; Locke-Bohannon & Mauldin, 2001; Reusch, 2015).

Apesar de ser raro, é o tumor mais comum da medula adrenal em animais (Capen, 2002; Rosol & Gröne, 2016) e desenvolve-se mais frequentemente em cães e bovinos (Rosol & Gröne, 2016).

Os feocromocitomas podem ser unilaterais ou bilaterais, funcionais ou não-funcionais, de carácter benigno ou maligno (Gilson, Withrow, Wheeler, & Twedt, 1994; Locke-Bohannon & Mauldin, 2001). Nos cães, a maioria destes tumores apresentam-se unilaterais, e apenas cerca de 10% são bilaterais (Reusch, 2015). Quando estes tumores são funcionais, causam uma síndrome paraneoplásica associada ao excesso de secreção de epinefrina e norepinefrina (Gilson *et al.*, 1994), o que conduz a uma panóplia de sinais clínicos vagos e pouco específicos, razão pela qual o diagnóstico em vida é um desafio clínico, levando a uma fraca suspeita por parte dos médicos veterinários (Barthez *et al.*, 1997; Locke-Bohannon & Mauldin, 2001). Assim, aproximadamente 50% dos feocromocitomas são aparentemente inativos, e identificados durante a necrópsia ou cirurgia, de uma forma acidental (Loste *et al.*, 2013).

Assume-se que a maioria dos feocromocitomas são benignos em humanos, existindo uma taxa de malignidade entre 5 a 35% (Reusch, 2015). Todavia, o comportamento biológico deste tumor é imprevisível, sendo este considerado maligno apenas na presença de metástases, e não na presença de invasão local (Tischler, 2008). Por outro lado, nos cães, tanto a invasão local como a presença de metástases são elegíveis para a definição de malignidade (Reusch, 2015). Desta forma, mais de 50% dos feocromocitomas em cães são considerados malignos, sendo estes, localmente invasivos em 39 a 71% dos casos, e possíveis de metastizar em 13 a 28% das situações (Barthez, Nyland, & Feldman, 1998; Herrera *et al.*, 2008; Reusch, 2015). No caso de existir invasão local, podem comprimir ou invadir a veia cava e a veia frénico-abdominal, embora também possam invadir a aorta, vasos renais e adrenais, veias hepáticas e rins. Nos casos de metastização, os locais mais comuns incluem os pulmões, os linfonodos regionais, o baço, o fígado, o coração, o osso, o pâncreas e o sistema nervoso central (Galac *et al.*, 2010; Melian, 2012; Reusch, 2015).

Embora o tamanho possa ser variável, os feocromocitomas são normalmente de grandes dimensões (>10 cm de diâmetro) e incorporam a maior parte da glândula adrenal afetada (Rosol & Gröne, 2016).

Em humanos, cerca de 20-30% dos feocromocitomas são considerados hereditários, podendo este tumor pertencer a inúmeras síndromes hereditárias, como a síndrome da neoplasia endócrina múltipla (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) tipo 2. Estas neoplasias endócrinas múltiplas estão bem descritas em humanos, consistindo na hipersecreção por parte de mais de um órgão endócrino. Com efeito, a síndrome MEN tipo 2 consiste na presença em simultâneo de feocromocitoma, hiperparatiroidismo primário e carcinoma medular da tiróide (McNiel &

Husbands, 2005), tendo já sido reportada num cão (Peterson, Randolph, Zaki & Heath III, 1982). Em cães, os feocromocitomas podem também estar associados a outras alterações endócrinas, como tumores adrenocorticais ou corticotróficos, insulinomas e paragangliomas, embora seja desconhecido se estas alterações representem uma verdadeira síndrome MEN (Thuróczy *et al.*, 1998; Kiupel, Mueller, Ramos Vara, Irizarry, & Lin, 2000; Melian, 2012). O papel de fatores genéticos, hereditários ou adquiridos ainda não foi estabelecido no feocromocitoma canino (McNiel & Husbands, 2005).

2.1.2. Fisiopatologia

A síntese de epinefrina e de norepinefrina é iniciada, como descrito anteriormente, pela hidroxilação da tirosina em DOPA. Este passo é considerado limitante na taxa da síntese de catecolaminas, sendo a norepinefrina a hormona responsável por este efeito, ao inibir a ação da tirosina hidroxilase (Reusch, 2015). Não obstante, no caso do feocromocitoma, não se verifica a existência deste *feedback* negativo pela norepinefrina. Este facto pode dever-se a um incremento da atividade da tirosina hidroxilase ou a uma rápida metabolização da norepinefrina, interferindo negativamente na concentração da hormona em questão, cujos níveis deficitários são insuficientes para garantir o *feedback* negativo. Desta forma, os feocromocitomas estão associados a um aumento dos níveis de catecolaminas circulantes (McNiel & Husbands, 2005). Apesar da medula adrenal ser a única responsável pela secreção de epinefrina e apenas pelos 30% da norepinefrina circulante (Guyton & Hall, 2006; Evans & de Lahunta, 2013), a maior parte dos feocromocitomas, em humanos, produz predominantemente norepinefrina ou uma mistura de norepinefrina, epinefrina e dopamina, sendo rara a produção exclusiva de epinefrina ou de dopamina. Este padrão de secreção, nos cães, ainda continua por clarificar (Maher & McNiel, 1997; Brown, Alwood & Cole, 2007; Reusch, 2015). De acordo com Capen (2002), a norepinefrina é a principal catecolamina encontrada nos feocromocitomas em cães, fenómeno hipoteticamente justificado, pelo facto da concentração de PNMT ser inferior nos feocromocitomas quando comparada com a da medula adrenal normal (Zuber *et al.*, 2011). Em humanos, a norepinefrina é a catecolamina predominantemente produzida pelas metástases dos feocromocitomas (Pacak, 2011).

Os neoplasmas descritos podem, também, libertar outras hormonas e péptidos, incluindo ACTH, somatostatina, fator natriurético atrial, adrenomedulina, péptido intestinal vasoativo, neuropeptídeo Y, endotelina-1 e peptídeo relacionado com a hormona paratiróide (Zuber *et al.*, 2011; Reusch, 2015). Em humanos, os feocromocitomas também podem produzir citocinas inflamatórias (Reusch, 2015).

Os feocromocitomas distinguem-se da medula adrenal normal pela falta de inervação, sendo que, desta forma, a libertação de catecolaminas não é mediada por impulsos neuronais

simpáticos. Assim, julga-se que a secreção suceda por difusão, ao contrário da medula adrenal normal, que ocorre por exocitose pelos grânulos cromafins (Maher & McNiel, 1997).

Continua, também, por esclarecer, o motivo de alguns feocromocitomas libertarem catecolaminas de forma persistente e outros de forma paroxística. Todavia, à luz dos conhecimentos atuais, sabe-se que nestes tumores, a secreção de catecolaminas é espontânea e pode ser induzida por vários fatores, como a pressão direta no próprio tumor ou devido à administração de determinados xenobióticos (Maher & McNiel, 1997; Reusch, 2015).

2.1.3. Epidemiologia

O feocromocitoma é um tumor raro em cães, compreendendo apenas 0,01 a 0,76% de todos os tumores caninos (Santamarina *et al.*, 2003; Rosa, Schoeman & Dvir, 2012). No entanto, é o tumor mais comum da medula adrenal em animais (Capen, 2002), e pode ser encontrado em cães com um intervalo de idades entre 1 e os 18 anos, sendo mais frequente em cães com idade média a avançada (10 a 11 anos) (Reusch, 2015). Embora os cães machos pareçam ser mais afetados, não existem evidências que apontem para a predisposição do gênero em questão (Herrera *et al.*, 2008; Seixas & Alho, 2013). Em antítese, parece ser inequívoca a existência de uma predisposição racial (Capen, 2002; McNiel & Husbands, 2005; Melian, 2012). Segundo McNiel e Husbands (2005), a prevalência de feocromocitomas foi significativamente mais elevada nas raças *Airedale terrier*, *Basset hound*, *English springer spaniel*, *Golden retriever*, *Puli*, *Weimaraner* e *Wire hair fox terrier*. Contudo, Capen (2002), aponta a raça *Boxer* como a mais predisposta. No entanto qualquer raça pode ser afetada, incluindo os cães de raça indefinida (McNiel & Husbands, 2005).

2.1.4. Manifestações clínicas

Os sinais clínicos associados aos feocromocitomas resultam do excesso de catecolaminas libertadas, do efeito de massa e invasão local pelo tumor e da presença de metástases (Tabela 4), sendo o excesso de secreção de catecolaminas o principal responsável pelo quadro clínico (Barthez *et al.*, 1997; Maher & McNiel, 1997; Melian, 2012; Reusch, 2015). Cerca de 50% dos cães afetados permanecem assintomáticos, sendo que, nestes pacientes, o diagnóstico ocorre de forma acidental durante a necrópsia, durante a exploração de outras afeções ou durante uma intervenção cirúrgica (Gilson *et al.*, 1994; Barthez *et al.*, 1997; Loste *et al.*, 2013). Todavia, segundo um estudo mais recente, englobando 40 cães com feocromocitoma, sem a presença de outras doenças concomitantes, a frequência de cães assintomáticos apenas incidiu nos 10% (Reusch, 2015).

Em adição, os feocromocitomas podem, também, estar associados a outras doenças graves e até mais comuns, tal como a diabetes *mellitus* e o hiperadrenocorticism, tornando-se complicado

identificar os sinais clínicos causados especificamente por este tumor (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001; McNiel & Husbands, 2005).

As manifestações clínicas mais comuns consistem na fraqueza, letargia, taquipneia/arfar e colapsos episódicos (Reusch, 2015).

Tabela 4 - Sinais clínicos associados à presença de feocromocitoma, em cães (adaptado de McNiel & Husbands, 2005; Reusch, 2015).

Manifestações clínicas associadas ao feocromocitoma	
Excesso de catecolaminas	
Não específicos	Anorexia, Perda de peso, letargia
Sistema cardiorrespiratório e/ou hipertensão	Taquipneia/arfar, dispneia, taquicardia, arritmias, colapso, membranas mucosas pálidas, hemorragias, cegueira súbita
Sistema neuromuscular	Fraqueza, ansiedade, desorientação, ataxia/incoordenação, tremores musculares, convulsões
Outros	Poliúria/polidipsia, vômito, diarreia, dor abdominal
Efeito de massa/Invasão local	Distensão abdominal, ascite, dor abdominal, edema membros posteriores, pulso femoral fraco, síndrome do tipo <i>Budd-Chiari</i>
Ruptura tumor	Letargia grave aguda, abdómen doloroso, taquipneia, taquicardia, fraqueza, colapso, membranas mucosas pálidas, aumento do TRC
Metástases	
Cérebro	Convulsões e outros sinais do SNC
Canal vertebral	Tetraparésia, paraparésia, dor na coluna vertebral, ataxia
Osso	Claudicação, tumefação, dor local

2.1.4.1. Sinais clínicos associados ao excesso de catecolaminas

O padrão de secreção de catecolaminas por este tumor é frequentemente paroxístico, nos cães, podendo os seus efeitos fisiológicos variar em cada paciente, traduzindo-se numa apresentação clínica bastante variável, na qual os sinais clínicos podem ser inaparentes a potencialmente fatais (Gilson *et al.*, 1994; Maher & McNiel, 1997; Galac *et al.*, 2010).

2.1.4.1.1. Hipertensão sistémica

Nos cães, julga-se que a maioria dos sinais clínicos, associados ao excesso de libertação de catecolaminas, sejam uma consequência da hipertensão sistémica (Loste *et al.*, 2013). Esta,

resulta da vasoconstrição do músculo liso, através da estimulação adrenérgica dos recetores α_1 pelas catecolaminas (Maher & McNiel, 1997; Brown *et al.*, 2007), levando ao aumento da resistência vascular periférica, taquicardia e aumento do volume sistólico (McNiel & Husbands, 2005). Podem existir fatores adicionais que contribuam para a hipertensão, como a secreção de neuropeptídeo Y (potente vasoconstritor) ou a compressão da artéria renal pelo tumor, com consequente aumento da produção de renina (por compromisso do fluxo sanguíneo) (Reusch, 2015). Segundo Stenström, Ernest, e Tisell (1988), aproximadamente 90% dos humanos com feocromocitoma apresentam hipertensão sistémica. No entanto, nos cães, esta informação é escassa, presumivelmente devido à falta de monitorização em pacientes veterinários (Brown *et al.*, 2007). Na presença de um feocromocitoma, a hipertensão sistémica destes canídeos é variável (25-86%), não consistindo, assim, num sinal patognomónico (Brown *et al.*, 2007; Melian, 2012).

Segundo Ito, Fujimoto e Obara (1992), existe uma correlação entre o tipo de catecolaminas libertadas pelo feocromocitoma e o tipo de hipertensão, em humanos. Desta forma, a hipertensão constante foi associada a tumores produtores de norepinefrina, enquanto a hipertensão paroxística foi associada a tumores produtores de epinefrina.

Em humanos, os sintomas clássicos da presença de um feocromocitoma, estão associados à hipertensão sistémica e incluem uma tríade característica: cefaleia, palpitações e sudorese profusa, os quais são difíceis de detetar em cães (Ahmed & Jepegnanam, 2014).

A hipertensão sistémica pode resultar em complicações oculares, neurológicas, urinárias e cardiovasculares (McNiel & Husbands, 2005). Esta síndrome também pode explicar a presença de hemorragias nasais e gengivais (Gilson *et al.*, 1994; Santamarina *et al.*, 2003; Brown, 2009). Segundo Maher e McNiel (1997), a hipertensão sistémica, na sua forma mais grave, pode levar a um paroxismo hipertensivo, consistindo na forma clássica de apresentação do feocromocitoma, em cães, e muitos dos sinais clínicos observados podem ser graves o suficiente para progredir rapidamente para um quadro de edema pulmonar, hemorragia cerebral, colapso agudo, fibrilhação ventricular, epistaxis, convulsões e potencial choque cardiogénico (Brown *et al.*, 2007).

2.1.4.1.2. Repercussões oculares

A nível ocular, os sinais clínicos devem-se maioritariamente à hipertensão sistémica e traduzem-se por uma retinopatia hipertensiva, incluindo midríase, hemorragia ou descolamento da retina com cegueira súbita associada (Maher & McNiel, 1997).

2.1.4.1.3. Repercussões neuromusculares

A presença de sinais neuromusculares pode ser causada pelo excesso de catecolaminas, devido à indução de vasospamos ou como consequência de hemorragia cerebrovascular, pela

hipertensão sistêmica. Foram reportadas várias alterações não-específicas, como *head tilt*, nistagmo, estrabismo, desorientação e convulsões (Maher & McNiel, 1997, Reusch, 2015). A presença de tremores musculares também já foi descrita em cães com feocromocitoma (1 a 8%), sendo usualmente reportada pelos tutores e ocorrendo de forma intermitente (Reusch, 2015). A sua manifestação pode ser uma consequência de dor ou fraqueza muscular (Herrera & Nelson, 2010).

2.1.4.1.4. Repercussões urinárias

A nível do aparelho urinário, pode-se verificar a presença de poliúria e, conseqüente polidipsia, como resultado do desenvolvimento de uma insuficiência renal crônica, que pode ser explicada pela hipertensão sistêmica, o que conduz a lesão glomerular estrutural, causando glomerulosclerose e diminuição progressiva da função renal (Khouri, Steigerwalt, Alsamara, & McCullough, 2011). Encontra-se descrita, em cães, a presença de glomerulonefrite multifocal e nefrite intersticial plasmocítica crônica em situações de feocromocitoma (Mak & Allen, 2013).

A poliúria e a polidipsia também podem ser explicadas pela ação das catecolaminas, nomeadamente da norepinefrina, por inibirem a libertação da vasopressina (ADH, *antidiuretic hormone*) através da interação com barorreceptores arteriais (Berl, Cadnapaphornchai, Harbottle & Schrier, 1974).

2.1.4.1.5. Repercussões cardiovasculares

As complicações cardiovasculares, em humanos, incluem hipertrofia cardíaca, doença isquémica cardíaca, enfarte do miocárdio, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca ou choque cardiogénico (Galletta *et al.*, 2010).

A maioria dos sinais clínicos cardiovasculares, em cães, resultam da hipertensão sistêmica, quer constante quer paroxística e da taquicardia, tendo comumente como consequência a hipertrofia ventricular esquerda, que se desenvolve como resposta do músculo cardíaco a uma pós-carga elevada (McNiel & Husbands, 2005), constituindo um achado comum em cães com feocromocitomas e com alterações cardíacas. A presença de arteriosclerose em artérias de médio calibre no miocárdio e de hipertrofia das células musculares lisas arteriolares da túnica média, como resultado da hipertensão paroxística, encontra-se descrita em cães com este tumor (Edmondson, Bright, Halsey, & Ehrhart, 2015).

O excesso de catecolaminas leva também a um efeito tóxico direto no miocárdio, por necrose dos cardiomiócitos, através de vários mecanismos que incluem hipoxia, lesões oxidativas, alterações na microcirculação e na permeabilidade do sarcolema, o que pode culminar numa cardiomiopatia induzida por catecolaminas. Em humanos, esta situação encontra-se bem documentada, podendo ser reversível, com a instauração de um tratamento precoce (Mak &

Allen, 2013; Edmondson *et al.*, 2015). O feocromocitoma em cães, também pode ser acompanhado por uma doença cardiovascular, semelhante à cardiomiopatia induzida por catecolaminas descrita em humanos. Esta doença é caracterizada por necrose, isquemia e fibrose do miocárdio, podendo levar a alterações na condução elétrica do coração, e consequentemente à presença de arritmias (Mak & Allen, 2013).

Segundo Mobine *et al.* (2009) os feocromocitomas levam a uma cardiomiopatia de maior grau do que a provocada por doses equivalentes de norepinefrina isolada, sugerindo que os feocromocitomas possam libertar fatores adicionais, (tais como as quimiocinas da subfamília CC ligando 2 [CCL2] e as metalproteinases de matriz-3 [MMP3]), que atuem de forma sinérgica com o excesso de catecolaminas.

2.1.4.1.5.1. Arritmias cardíacas

A maioria das arritmias relacionadas com a presença de feocromocitomas, em cães, consistem em taquiarritmias. De entre estas, a mais comum é a taquicardia supraventricular, mas também podem estar presentes contrações ventriculares prematuras (VPC, *ventricular premature contraction*) e taquicardia ventricular (Reusch, 2015). Em antítese, também já foram descritas bradiarritmias (Brown *et al.*, 2007; Mak & Allen, 2013). Estas bradiarritmias podem dever-se à presença de lesões no miocárdio, como referido anteriormente, devido à ação das catecolaminas, o que resulta em alterações na condução elétrica (Mak & Allen, 2013). Podem também ser resultado da desregulação autonómica causada pelo excesso de catecolaminas libertadas de forma paroxística (Zweiker *et al.*, 1997). De forma semelhante, pode ocorrer uma bradicardia reflexa, devido a um aumento do tónus vagal, como consequência da hipertensão sistémica, resultando numa inibição do nóculo sinoatrial. Esta bradicardia, associada a períodos de bloqueios atrioventriculares, pode explicar a presença dos colapsos episódicos (Brown *et al.*, 2007; Melian, 2012; Mak & Allen, 2013).

2.1.4.1.5.2. Tromboembolismo

A trombose desenvolve-se em resposta a alterações do sistema hemostático normal (Santamarina *et al.*, 2003). Nos cães com feocromocitomas, a perda de antitrombina III, através de doença glomerular, induzida pela hipertensão sistémica, pode induzir o risco trombótico (Marcasso, Bahr Arias, Gianini, Headley, & Bracarense, 2011). A hipertensão em cães, também pode estimular a ativação da coagulação no endotélio vascular, de forma similar ao descrito em humanos (Santamarina *et al.*, 2003). Para além disso, qualquer neoplasia pode levar a um estado de hipercoagulabilidade (Marcasso *et al.*, 2011). Nos feocromocitomas, pode-se verificar a presença de trombose da veia cava caudal, ou tromboembolismo aórtico, que ocorrem como consequência de lesão endotelial, estase sanguínea e de um estado de hipercoagulabilidade. A lesão endotelial pode ser explicada pela invasão tumoral destes vasos, sendo que esta última

também pode conduzir a diminuição do fluxo sanguíneo, o que resulta em estase sanguínea (Herrera & Nelson, 2010; Marcasso *et al.*, 2011). A trombose da veia cava caudal leva a ascite, edema dos membros posteriores e distensão das veias epigástricas caudais (Santamarina *et al.*, 2003). O tromboembolismo aórtico ocorre de forma rara, sendo que os sinais clínicos incluem membros posteriores fracos e dolorosos, paraparésia, ausência de pulso femoral e extremidades distais frias (Gilson *et al.*, 1994; Santamarina *et al.*, 2003).

Pode também ocorrer tromboembolismo pulmonar, normalmente consequente à migração para o pulmão de um trombo anteriormente aderente ao feocromocitoma (geralmente com invasão da veia cava caudal), ou devido a um trombo tumoral (extensão de um tumor não-vascular para o interior de um vaso sanguíneo) (Dicke, Henry & Minton, 1987; Santamarina *et al.*, 2003). A presença de uma embolia pulmonar resulta num aumento da resistência vascular pulmonar e vasoconstrição, levando a alteração das trocas gasosas, com consequente hipoxia, taquipneia e dispneia (Forney, 2010).

2.1.4.1.6. Repercussões respiratórias

O excesso de catecolaminas também pode predispor ao aparecimento de alterações respiratórias, como dispneia, tosse e taquipneia/arfar (Gilson *et al.*, 1994; Reusch, 2015). A dispneia e tosse podem dever-se à presença de edema pulmonar e de metástases do próprio feocromocitoma. O edema pulmonar ocorre através de mecanismos hemodinâmicos e inflamatórios, que são mediados pelas vias α e β adrenérgicas, sendo que a estimulação α -adrenérgica leva a lesões pulmonares mais agudas e graves, do que a estimulação β -adrenérgica (Malik, Minnear & Popp, 1983; Rassler, Reissig, Briest, Tannapfel, & Zimmer, 2003). A nível hemodinâmico, como a estimulação α -adrenérgica é responsável pela vasoconstrição sistêmica, resulta também em vasoconstrição pulmonar, visto que as veias pulmonares também são providas de fibras adrenérgicas. Como consequência, verifica-se um aumento da pressão hidrostática nos capilares pulmonares, o que pode levar à formação de edema pulmonar (Rassler *et al.*, 2003). Este também pode ser causado pela estimulação β -adrenérgica, devido à elevada pressão capilar, como resultado da elevada perfusão do pulmão, sendo esta consequente à elevada pressão sistólica do ventrículo direito, em combinação com a vasodilatação e a diminuição da resistência periférica total (Rassler *et al.*, 2003). Além dos fatores hemodinâmicos, a ativação das citocinas e a inflamação resultante contribuem para o aumento da permeabilidade capilar o que pode resultar também em edema pulmonar. A norepinefrina é a principal responsável por este fenómeno, por ter um papel na estimulação de citocinas inflamatórias, como a interleucina 6 (IL-6) (Rassler *et al.*, 2003).

Também pode estar presente edema pulmonar cardiogénico, devido à grave disfunção sistólica e diastólica, que podem ocorrer como consequência da presença do feocromocitoma (Blom, Karsdorp, Birnie, & Davies, 1987; Ramakrishna, 2015).

A dispneia e taquipneia podem indicar igualmente a existência de um tromboembolismo pulmonar, como descrito em epígrafe (Forney, 2010).

A presença de arfar é bastante comum em cães com feocromocitoma (Reusch, 2015), tornando-se complicado fazer a sua distinção com a taquipneia. No entanto, apesar do arfar consistir numa resposta termorreguladora normal no cão, pode ocorrer em cães com feocromocitoma, devido a ansiedade, dor, alterações cardiovasculares ou hipertensão (Forney, 2010).

2.1.4.1.7. Repercussões gastrointestinais

Os feocromocitomas também resultam em complicações digestivas, como diarreia, obstipação e vômito. A diarreia pode ser causada pela secreção de péptido intestinal vasoativo, serotonina ou calcitonina por alguns feocromocitomas. Pode também ocorrer obstipação devido à diminuição do peristaltismo, resultante da ação das catecolaminas (Manger & Gifford, 2002).

Também se encontra descrita a presença de isquémia intestinal, que se manifesta através de forte dor abdominal. Este fenómeno deve-se ao excesso de catecolaminas, as quais provocam vasoespasmos nas arteríolas viscerais, o que leva a uma diminuição do fluxo sanguíneo e consequente isquémia visceral (Zuber *et al.*, 2011).

Em humanos, o hipermetabolismo pode levar a uma perda de peso considerável, mas, alguns pacientes, como os que apresentam hipertensão paroxística, podem permanecer obesos (Manger & Gifford, 2002).

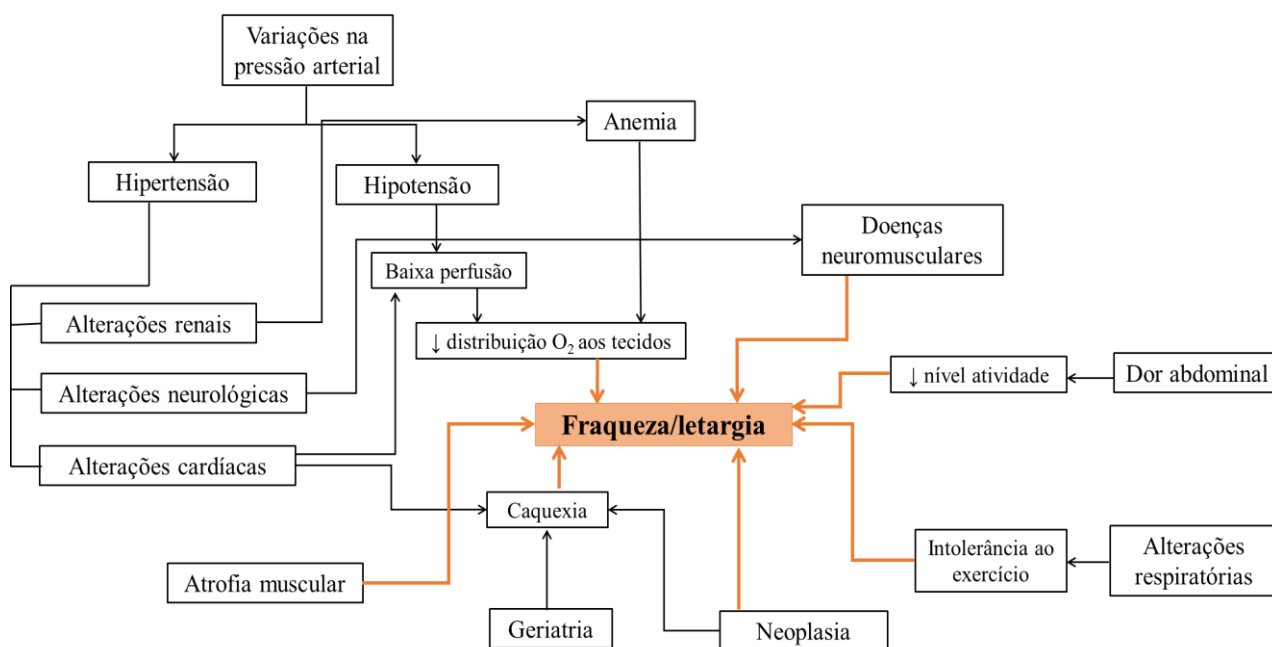
2.1.4.1.8. Fraqueza e/ou letargia

A presença de um feocromocitoma pode contribuir para a apresentação de fraqueza e/ou letargia (Figura 5), na medida em que conduz a atrofia muscular, como consequência de alterações no metabolismo dos carboidratos e proteínas e através de variações na pressão arterial. A hipotensão leva a baixa perfusão e consequentemente a uma baixa distribuição de oxigénio aos tecidos, assim como a anemia, enquanto a hipertensão conduz a lesões cardiovasculares, renais e neurológicas. As alterações cardíacas, para além da baixa perfusão, como consequência de um baixo débito cardíaco, também contribuem para a apresentação de fraqueza através da caquexia cardíaca. Esta caquexia também pode resultar da presença do próprio feocromocitoma e da própria geriatria (Schulman, 2010).

A nível de doenças neuromusculares, qualquer alteração a nível do cérebro pode levar a fraqueza e/ou letargia, sendo que no caso do feocromocitoma isto pode ocorrer através de acidentes cerebrais vasculares, por hemorragia, como consequência da hipertensão ou através de metastizações para o cérebro. As alterações respiratórias podem levar a fraqueza e/ou

letargia por intolerância ao exercício. A dor abdominal, resultante de distensão abdominal, pode levar a uma diminuição do nível de atividade (Schulman, 2010).

Figura 5 - Fatores responsáveis pela manifestação de fraqueza/letargia no caso particular do feocromocitoma (original).



Legenda: ↑ - efeitos diretos na demonstração de fraqueza/letargia; ↑ - efeitos indiretos na demonstração de fraqueza/letargia.

2.1.4.2. Sinais clínicos associados ao efeito de massa e invasão local

A dimensão do tumor também se relaciona com a presença ou ausência e gravidade dos sinais clínicos sendo que o seu crescimento é imprevisível e pode ser bastante rápido (Melian, 2012). Segundo Reusch (2015), a presença de feocromocitomas pequenos e bem demarcados, em cães, está normalmente associada a animais assintomáticos, nos quais o diagnóstico ocorre, maioritariamente, de forma acidental. Já a presença de massas adrenais facilmente identificáveis, com invasão dos vasos sanguíneos circundantes encontra-se associada a cães com sinais clínicos sugestivos da sua presença. Os tumores de grandes dimensões podem levar a distensão abdominal, ascite e edema dos membros posteriores, por dificuldade do retorno venoso.

O comportamento invasivo do feocromocitoma pode-se estender até à veia cava caudal, veia renal, artéria aorta e rins, o que pode resultar na obstrução destes vasos, quer pela formação de trombos tumorais, quer pela compressão direta (Santamarina *et al.*, 2003, Reusch, 2015). Em cães com feocromocitomas, a presença de trombos tumorais é frequente e pode afetar qualquer um dos vasos adjacentes (Reusch, 2015). Quando esta forma invasiva se localiza a nível da veia

cava caudal, e interfere com o fluxo sanguíneo, pode levar a ascite, edema dos membros posteriores, distensão das veias epigástricas caudais, dor, paraparésia ou paraplegia dos membros posteriores, assim como alterações neurológicas. A incidência de trombos tumorais na veia cava, em cães, encontra-se entre 15-38% (Santamarina *et al.*, 2003; Marcasso *et al.*, 2011; Reusch, 2015) e julga-se que estes sejam originados primariamente na veia frénico-abdominal, estendendo-se posteriormente para a veia cava caudal (Kyles *et al.*, 2003). Quando esta obstrução diminui o fluxo sanguíneo renal, pode levar a insuficiência renal, o que explica também a poliúria e consequente polidipsia (Reusch, 2015). No entanto, os sinais clínicos associados a obstrução da veia cava podem-se encontrar ausentes, o que pode ser explicado pelo desenvolvimento de uma circulação colateral (Santamarina *et al.*, 2003). A invasão da veia cava tem sido observada mais frequentemente em feocromocitomas presentes na glândula adrenal direita (Reusch, 2015).

A síndrome do tipo Budd-Chiari (*Budd-Chiari-like*) consiste numa obstrução mecânica ao fluxo venoso hepático e pode também ser uma consequência da invasão local dos feocromocitomas, dando origem a hipertensão portal, hepatomegália e derrame peritoneal (Schoeman & Stidworthy, 2001). Nos cães, apresenta-se sob a forma de edema dos membros posteriores e fraqueza (Kyles *et al.*, 2003). Esta obstrução pode ocorrer ao nível da veia cava caudal, átrio direito e ao longo das veias pós-hepáticas (Schoeman & Stidworthy, 2001; Rosa *et al.*, 2012).

2.1.4.3. Sinais clínicos associados à rutura espontânea do tumor

A rutura de origem não-traumática do tumor com consequente hemorragia retroperitoneal, embora ocorra de forma rara, pode ser a única manifestação clínica. O mecanismo patogénico da rutura espontânea do feocromocitoma está provavelmente relacionado com a alta pressão gerada no interior da cápsula adrenal, devido ao rápido crescimento do tecido neoplásico ou devido à presença de hemorragia intracapsular (Gullà *et al.*, 2000). Quando este fenómeno ocorre, os cães apresentam-se com letargia grave aguda, taquipneia, fraqueza, colapso, taquicardia, membranas mucosas pálidas, aumento do tempo de repleção capilar (TRC) e abdómen doloroso (Whittemore, Preston, Kyles, Hardie & Feldman., 2001; Williams & Hackner, 2001; Santamarina *et al.*, 2003).

2.1.4.4. Sinais clínicos associados à presença de metástases

Os feocromocitomas podem metastizar para muitos locais, sendo os mais comuns os pulmões, linfonodos regionais, baço, fígado, coração, osso, pâncreas e sistema nervoso central (Galac *et al.*, 2010; Melian, 2012; Reusch, 2015). A presença de metástases no cérebro pode levar a convulsões e a outros sinais do sistema nervoso central (SNC) (Gilson *et al.*, 1994). Também já foi descrita a presença de tetraparésia, paraparésia e dor na coluna vertebral em cães com metastização do feocromocitoma para o canal vertebral (Platt *et al.*, 1998, Spall *et al.*, 2011).

Já a presença de metástases no osso pode traduzir-se em dor, tumefação e claudicação, tendo já sido reportada inúmeras vezes (Reusch, 2015).

2.1.5. Diagnóstico

O diagnóstico de feocromocitoma é baseado na combinação dos seguintes parâmetros: (i) suspeita clínica; (ii) identificação de uma massa adrenal por métodos imagiológicos; (iii) aumento dos níveis plasmáticos e urinários de catecolaminas e respectivos metabolitos; e (iv) confirmação por histopatologia (Salesov *et al.*, 2015).

O diagnóstico *ante mortem* de feocromocitoma reveste-se de grande complexidade, devido a múltiplos fatores. Tal como referido anteriormente, as manifestações clínicas podem ser ambíguas e intermitentes, e os achados no exame físico bastantes variáveis, requerendo, por parte do clínico, um amplo conhecimento desta doença, assim como um alto índice de suspeita. Para além disto, as alterações nas análises clínicas de rotina não são específicas nem úteis, além de que a maioria dos pacientes apresenta frequentemente doenças concomitantes, o que complica o diagnóstico (Gostelow *et al.*, 2013). Por fim, os testes funcionais e as técnicas imagiológicas utilizadas em humanos são de uso limitado em cães, em muito devido à sua inacessibilidade e custo excessivo (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001).

Atualmente, o diagnóstico definitivo em cães é baseado na histopatologia das glândulas adrenais após adrenalectomia ou necrópsia (Melian, 2012; Gostelow *et al.*, 2013). Já em humanos, o *gold standard* consiste na deteção de elevadas concentrações de catecolaminas e respectivos metabolitos na urina e plasma (Gostelow *et al.*, 2013).

2.1.5.1. Exame físico

A maioria dos achados no exame físico não são específicos o suficiente para o diagnóstico de feocromocitoma, podendo ser variáveis e estar dependentes, em parte, da atividade secretora do tumor na altura da examinação, das suas dimensões e da presença de problemas concomitantes (Maher & McNeil, 1997; Locke-Bohannon & Mauldin, 2001; Reusch, 2015). Segundo Reusch (2015), o exame físico é normalmente banal, sendo que a maioria das alterações encontradas estão normalmente associadas à idade avançada destes animais.

À auscultação cardíaca, pode-se detetar a presença de um sopro sistólico, assim como a presença de taquicardia e arritmias. Por sua vez, na auscultação pulmonar, podem ser detetados sons anormais, como murmúrio hipervesicular, em que a maioria dos animais com estas alterações, encontra-se taquipneica na altura da auscultação (Feldman & Nelson, 2004).

Também é possível detetar a presença de midríase, hemorragia e descolamento da retina, assim como epistaxis e sinais neurológicos poucos específicos (p. ex. convulsões, *head tilt*, nistagmos e estrabismo) (Gilson *et al.*, 1994).

É possível também, a observação de distensão abdominal, como consequência do efeito de massa e invasão do tumor. Se o feocromocitoma for de grandes dimensões, pode também ser palpável, tendo sido este achado reportado em 10 a 25% dos feocromocitomas caninos (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001).

2.1.5.2. Patologia clínica

Os resultados da patologia clínica, incluindo hemograma, análises bioquímicas e urianálise, mais uma vez, não fornecem informações inequívocas que permitam confirmar o diagnóstico de feocromocitoma. No entanto, estas análises são importantes para descartar doenças concomitantes (Maher & McNiel, 1997; Locke-Bohannon & Mauldin, 2001).

2.1.5.2.1. Hemograma

Na maioria dos cães, o hemograma não apresenta alterações (Maher & McNiel, 1997). No entanto, em alguns casos, pode-se detetar a presença de anemia não regenerativa ou policitémia, trombocitose ou trombocitopenia e leucocitose com neutrofilia (Reusch, 2015).

A anemia não regenerativa é um achado relativamente comum em cães com feocromocitoma e ocorre em cerca de 15% a 60% destes animais, tendo como causa a hemorragia provocada pelo tumor ou a presença de doença crónica (Melian, 2012; Reusch, 2015). Em contraste, pode ocorrer também policitémia, devido à diminuição do volume plasmático, secundária à vasoconstrição periférica induzida pelas catecolaminas (Feldman, 1989). Esta policitémia também pode dever-se a uma libertação da eritropoietina pelo rim, estimulada pelas catecolaminas devido a isquémia renal, ou pela libertação de eritropoietina pelo próprio feocromocitoma (Mannelli, Lenders, Pacak, Parenti, & Eisenhofer, 2012; Reusch, 2015).

A trombocitose pode ser transitória, ocorrendo como consequência de hemorragia crónica causada pelo tumor (Maher & McNiel, 1997; Santamarina *et al.*, 2003; Reusch, 2015).

A leucocitose, caracterizada por uma neutrofilia pode ser o resultado da diminuição da migração dos neutrófilos do sangue para os tecidos, induzida pelas catecolaminas, ou devido a necrose e inflamação provocadas pelo tumor (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001; Santamarina, 2003).

2.1.5.2.2. Análises Bioquímicas

O painel bioquímico encontra-se geralmente normal (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001). No entanto, as alterações mais frequentemente encontradas incluem o aumento da fosfatase alcalina sérica (FAS) e da alanina aminotransferase (ALT), hipoalbuminémia, hipercolesterolémia, azotémia e hipercalcémia (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001; Reusch, 2015).

O aumento da ALT e da FAS foi descrito em 10 a 61% dos cães com feocromocitoma e parece ser secundário à hipertensão, devido a alterações no fluxo hepático (Barthez *et al.*, 1997; Gilson *et al.*, 1994; Reusch, 2015). Segundo Reusch (2015), este aumento não parece estar relacionado

com a presença de metástases hepáticas, visto que estas enzimas não se encontravam aumentadas na maioria dos cães com metástases hepáticas resultantes de feocromocitomas.

A hipercolesterolemia encontra-se bem descrita em cães com feocromocitoma, sendo resultante da lipólise induzida pelas catecolaminas, com consequente conversão de ácidos gordos livres em colesterol no fígado. Pode também, assim como o aumento da ALT e FAS, estar associada a doenças concomitantes, como o hiperadrenocorticismo (Maher & McNiel, 1997).

Normalmente a existência de hipercalcemia na presença de feocromocitomas ocorre como parte de uma síndrome MEN associada a tumores da paratiróide (Katreddy, Ashawesh, Saraf, & Fiad, 2010). Embora rara, esta situação já foi reportada no cão (Wright *et al.*, 1995). Todavia, a hipercalcemia pode também ocorrer, conforme supracitado, pela libertação de outras substâncias pelo próprio feocromocitoma, como o peptídeo relacionado com a hormona paratiróide (Manger & Gifford, 2002; Katreddy *et al.*, 2010).

É comum verificar-se a presença de hiperglicemia (120 a 180 mg/dl), tendo sido descrita em aproximadamente 20% dos cães com feocromocitoma (Herrera & Nelson, 2010). Em humanos, normalmente apresenta-se sob uma forma ligeira, não necessitando de tratamento (Reusch, 2015). Este facto pode ser justificado pela supressão da libertação e ação da insulina (pela estimulação α -adrenérgica), em conjunto com a gluconeogénese e glucogénese hepática (pela estimulação β -adrenérgica) (Maher & McNiel, 1997; Kinney, Narr & Warner, 2002). O feocromocitoma em cães, tem sido associado a diabetes *mellitus*, com resistência à insulina (Melian, 2012) e, segundo Reusch (2015), este tumor deve constar sempre na lista de diagnósticos diferenciais em situações de cetoacidose diabética e difícil controlo glicémico.

A azotémia pode ser pré-renal ou renal, devendo-se a uma diminuição do volume sanguíneo, ou devendo-se a uma vasoconstrição causada pelas catecolaminas com isquémia renal (Mak & Allen, 2013; Reusch, 2015).

2.1.5.2.3. Urianálise

A informação referente à urianálise é escassa na literatura (Resuch, 2015). Todavia, a proteinúria consiste na alteração mais consistentemente identificada, e resulta de uma glomerulopatia, secundária à hipertensão sistémica (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001). Também se pode verificar a presença de hipostenúria e de isostenúria (densidade urinária entre 1.004 e 1.014) devido ao efeito inibidor na libertação e ação da vasopressina, pelas catecolaminas circulantes (McNiel & Husbands, 2005; Reusch, 2015).

2.1.5.3. Avaliação cardíaca

A deteção precoce e o tratamento das lesões cardiovasculares induzidas por catecolaminas podem prevenir e reverter a progressão dos sinais clínicos e a necrose do miocárdio. Desta forma, todos os cães com suspeita da presença de feocromocitoma devem fazer uma avaliação

cardíaca completa e não-invasiva, incluindo a medição da pressão arterial, eletrocardiograma, radiografia torácica e ecocardiografia (Edmondson *et al.*, 2015).

2.1.5.3.1. Medição da pressão arterial

A medição da pressão arterial é indicada em qualquer cão suspeito de feocromocitoma. Muitos dos cães afetados por este tumor encontram-se normotensos na altura da medição, no entanto, a presença de uma pressão arterial normal não descarta a existência de um feocromocitoma, sendo que se devem efetuar diversas medições (entre 5 a 10) para aumentar a precisão (Reusch, Schellenberg, & Wenger, 2010).

A hipertensão sistémica é o achado mais frequente em humanos com feocromocitoma, sendo que ocorre habitualmente de forma paroxística (Feldman, 1989; Prejbisz, Lenders, Eisenhofer & Januszewicz, 2011). A prevalência de hipertensão, em cães com feocromocitoma, varia entre 25 a 86%, discrepância esta que deriva, provavelmente, da monitorização deficitária da pressão arterial nestes pacientes e da natureza paroxística da hipertensão (Maher & McNiel, 1997; McNiel & Husbands, 2005; Brown *et al.*, 2007).

A ansiedade e o stresse da contenção podem aumentar a pressão arterial, em alguns animais, falseando os resultados (Reusch *et al.*, 2010). Por outro lado, a hipertensão arterial também pode ser secundária a doenças concomitantes, como a diabetes *mellitus*, hiperadrenocorticismo e doença renal crónica (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001).

É difícil estabelecer um valor normal da pressão arterial nos cães, visto que esta varia consoante a raça, idade, sexo, entre outros fatores em cães saudáveis, assim como a presença de doenças concomitantes (Reusch *et al.*, 2010). No entanto, deve-se suspeitar de hipertensão quando a pressão arterial sistólica (PAS) é superior a 150 mm Hg ou quando a pressão arterial diastólica (PAD) é superior a 95 mmHg (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001; Reusch *et al.*, 2010).

Idealmente, a medição da pressão arterial deve ser efetuada ao longo do dia, ou durante vários dias consecutivos, aquando da suspeita de um feocromocitoma, num cão normotenso (Reusch *et al.*, 2010).

2.1.5.3.2. Eletrocardiograma

É relativamente comum verificarem-se alterações no eletrocardiograma de pacientes com feocromocitoma (Haas, Tzagournis & Boudoulas, 1988). As alterações específicas no eletrocardiograma, em humanos, incluem aumento da amplitude do complexo QRS, ondas R aberrantes, alterações no segmento ST e na onda T (achatamento ou inversão), o que é consistente com repolarização ventricular comprometida, devido à hipertrofia ventricular. Também se pode observar prolongamento do intervalo QT (Blom *et al.*, 1987; Haas *et al.*, 1988; Kinney *et al.*, 2002; Edmondson *et al.*, 2015). Em cães, ainda não se encontram descritas alterações específicas. No entanto, vários autores reportaram, em cães com feocromocitoma, a

presença de arritmias, como contrações ventriculares e atriais prematuras e bloqueios atrioventriculares de segundo e terceiro grau (Brown *et al.*, 2007; Mak & Allen, 2013; Edmondson *et al.*, 2015)

2.1.5.3.3. Radiografia torácica

As alterações na radiografia torácica incluem cardiomegália generalizada, distensão do ventrículo esquerdo ou direito, congestão pulmonar e edema pulmonar, sendo que estas alterações se devem presumivelmente à hipertensão sistêmica. Em humanos, a presença de hipertrofia ventricular esquerda, cardiomiopatia hipertensiva, miocardite e cardiomiopatia dilatada (incluindo o fenómeno recentemente descrito - cardiomiopatia de takotsubo) ocorrem como consequência tanto da hipertensão sistêmica, como do excesso de catecolaminas (Prejbisz *et al.*, 2011).

A radiografia torácica apresenta atualmente um papel importante na detecção de metástases pulmonares, sendo por isso relevante quando se planeia uma adrenalectomia. A presença de nódulos compatíveis com metástases pulmonares está descrita em 8 a 11% dos cães afetados (Gilson *et al.*, 1994; Barthez *et al.*, 1997).

2.1.5.3.4. Ecocardiografia

A ecocardiografia encontra-se indicada devido ao facto de o feocromocitoma poder induzir alterações cardíacas funcionais e anatómicas, quando funcionalmente ativo (Shub, Cueto-Garcia, Sheps, Ilstrup & Tajik, 1985; Gilson *et al.*, 1994). Tal abordagem pode aprimorar o manejo pré-cirúrgico e encurtar o atraso na introdução de medidas específicas para o manejo de uma insuficiência cardíaca (Batisse-Lignier *et al.*, 2015).

A maior parte dos achados ecocardiográficos, em humanos, incluem hipertrofia ventricular esquerda (moderada a grave), em associação com vários graus de disfunção diastólica, que se correlacionam com a gravidade, duração e grau de hipertensão sistêmica (Ramakrishna, 2015). Segundo Shub *et al.* (1985), os achados na ecocardiografia, em humanos, assemelham-se muito a uma cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

De acordo com Edmondson *et al.* (2015), a hipertrofia ventricular foi o único achado ecocardiográfico presente em cães com feocromocitoma. No entanto, encontram-se relatadas outras alterações, como dilatação ventricular esquerda e a presença de um trombo no átrio direito (Gilson *et al.*, 1994).

Genericamente, a ecocardiografia é essencial para avaliar a função sistólica, assim como para avaliar o nível de disfunção diastólica (Ramakrishna, 2015).

2.1.5.4. Imagiologia abdominal

A avaliação imagiológica de um feocromocitoma é muito importante na determinação da sua localização, dimensões, comportamento invasivo e metastização à distância (McNiel &

Husbands, 2005; Costa & Gomes, 2008). O feocromocitoma é considerado o tumor adrenal mais agressivo, no qual a invasão direta da vasculatura adjacente pode ocorrer em 85% dos cães e, a presença de metástases à distância, em 40% destes (Barthez *et al.*, 1997; Reusch, 2015).

2.1.5.4.1. Radiografia abdominal

Na radiografia abdominal é possível a identificação de uma massa peri-renal, em 26 a 56% dos cães com feocromocitoma (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001). Segundo um estudo realizado por Rosenstein (2000), observou-se a presença de um feocromocitoma localizado no abdômen cranial ou dorsal em todos os animais avaliados (n=4). A calcificação de uma massa tumoral tem sido descrita em 50% dos cães com tumores adrenocorticais, no entanto é apenas observada em 10% dos cães com feocromocitomas (Maher & McNiel, 1997; Reusch, 2015).

É também plausível existir a presença de hepatomegália, desvio dos rins, contornos hepáticos e renais alterados e alargamento da veia cava caudal, sendo que o detalhe abdominal se encontra frequentemente diminuído devido à existência de fluido abdominal, por ascite ou hemorragia (Maher & McNiel, 1997; Reusch, 2015).

A radiografia com contraste pode desempenhar um papel importante ao determinar a extensão da invasão local pelo feocromocitoma (Maher & McNiel, 1997). Exemplo disso é a angiografia da veia cava, que auxilia na detecção de compressão, desvio ou obstrução desta estrutura vascular. A urografia intravenosa e a arteriografia também têm sido utilizadas na identificação de desvio renal ou invasão do polo cranial dos rins (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001). Todavia, estes métodos têm sido largamente substituídos pela ecografia abdominal, TAC e ressonância magnética (RM) (Reusch, 2015).

2.1.5.4.2. Ecografia abdominal

Este método de diagnóstico desempenha um papel extremamente importante no diagnóstico de feocromocitoma, visto que é útil na detecção de alterações de tamanho, forma e ecogenicidade das glândulas adrenais no cão (Rosenstein, 2000).

Na grande maioria dos casos, o feocromocitoma é apenas considerado após a identificação de uma massa adrenal através da ecografia abdominal, como exame de rotina ou como parte do plano de diagnóstico de um animal doente (Reusch, 2015). Uma massa adrenal pode ser detetada por este método imagiológico, em 50 a 85% dos casos de feocromocitoma canino (Gilson *et al.*, 1994; Barthez *et al.*, 1997; Reusch, 2015).

Os feocromocitomas podem apresentar-se como nódulos (aumento da espessura, mas com manutenção da forma normal da glândula adrenal) ou como uma massa (aumento da espessura e/ou comprimento com distorção da forma normal da glândula adrenal) (Besso, Penninck, & Gliatto, 1997). As características ecográficas destes tumores consistem em: arquitetura multicística e/ou multilobar, desvio dos rins e envolvimento da veia cava caudal e da aorta. No

entanto, de entre as massas adrenais detetadas por ecografia abdominal, os feocromocitomas são os que variam mais em tamanho, não existindo um padrão de ecogenicidade e arquitetura específico para este tumor (Rosenstein, 2000).

De uma forma geral, no caso do feocromocitoma, a glândula adrenal contralateral encontra-se normal (Reusch, 2015). No entanto, este tumor pode-se apresentar bilateral (Gilson *et al.*, 1994; Barthez *et al.*, 1997), ou pode estar presente em simultâneo com um tumor adrenocortical (Reusch, 2015).

A ecografia abdominal também fornece informações relativas à invasão local do tumor e à presença de metástases para as estruturas circundantes, como a veia cava caudal e os rins (Reusch, 2015) e para órgãos à distância (Rosenstein, 2000). De acordo com Davis, Schochet, e Wrigley (2012) a ecografia abdominal permite detetar com elevado grau de certeza (sensibilidade de 100% e especificidade de 96%) a presença de trombos na veia cava caudal em cães com tumores adrenais, consistindo, por isso, um bom método de diagnóstico para a deteção de invasão vascular e de trombos tumorais. Segundo Pey *et al.* (2014) apesar da ecografia abdominal não permitir a diferenciação entre os diferentes tipos de tumores adrenais, apresenta uma boa especificidade na deteção da invasão da veia cava caudal. Não obstante, importa ainda salientar que este método imagiológico, incluindo com Doppler, não possibilita diferenciar entre um trombo tumoral, por invasão vascular, de um trombo verdadeiro (coágulo sanguíneo) (Reusch, 2015).

As vantagens da ecografia abdominal em relação à radiologia, consistem na melhor resolução na visualização de massas de menores dimensões presentes na glândula adrenal, na deteção de efusão retroperitoneal e na avaliação das estruturas adjacentes para averiguar a existência de invasão local (Rosenstein, 2000).

2.1.5.4.3. Tomografia axial computadorizada e Ressonância magnética

A TAC e a RM são técnicas não-invasivas que podem ser utilizadas para visualizar as glândulas adrenais e estruturas circundantes. Permitem averiguar a forma, arquitetura, tamanho e simetria destas glândulas, assim como determinar as margens de uma massa, a possível invasão de estruturas adjacentes e identificar a presença de metástases noutros órgãos (Rosenstein, 2000; Galac *et al.*, 2010). Contudo, também não facultam um diagnóstico definitivo e a anestesia e a administração de contraste podem incitar o aparecimento de arritmias ou de uma crise hipertensiva (Galac *et al.*, 2010).

A TAC apresenta diversas vantagens em relação à ecografia abdominal, sendo particularmente útil em pacientes em que a visualização das glândulas adrenais é difícil, como é o caso dos animais obesos ou de raças de porte grande (Reusch, 2015). Em humanos, a TAC apresenta uma sensibilidade de 85 a 100% e uma especificidade de 70 a 100% na deteção de

feocromocitomas adrenais (Kinney *et al.*, 2002; Zeiger *et al.*, 2009). Podem ser detetadas massas de pequenas dimensões (a partir de 1 cm de diâmetro), assim como a presença de metástases e invasão local do tumor (Maher & McNeil, 1997). A sensibilidade desta técnica diminui em situações de massas com dimensão inferior a 1 cm e no caso de massas extra-adrenais (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001; Kinney *et al.*, 2002). O uso de um meio de contraste intravascular, na TAC, pode ser vantajoso na identificação de estruturas vasculares e urinárias adjacentes, em particular, a veia cava caudal, artéria aorta, rins e ureteres. Apesar de já ter sido descrito em humanos o desencadeamento de crises hipertensivas após a administração de meios de contraste (sobretudo meios iónicos), não foram reportadas complicações após a utilização de meios de contraste em cães com feocromocitomas (Rosenstein, 2000). A TAC com utilização de um meio de contraste é superior em relação à ecografia abdominal na deteção de invasão vascular, permitindo, na maioria dos casos, diferenciar entre invasão vascular e compressão mural, e ainda entre um trombo tumoral e um trombo verdadeiro (Gregori *et al.*, 2015; Reusch, 2015).

Num estudo levado a cabo por Rosenstein (2000), a utilização da TAC, em quatro cães com a presença de feocromocitomas, revelou a presença de uma massa de tecido mole, de grandes dimensões, de forma irregular no abdómen médio-dorsal, causando desvio dos órgãos circundantes, invasão da veia cava caudal e compressão da aorta. Já os achados na TAC, característicos de feocromocitoma, num estudo efetuado por Yoshida *et al.* (2016), que englobou 36 cães, incluíram a presença de um tumor de grandes dimensões, com margens lobuladas e a presença de trombose da veia cava.

De acordo com Davis *et al.* (2012), a TAC, em cães, apresenta uma sensibilidade e uma especificidade de 92% e 100% respetivamente, na identificação de invasão vascular. Num estudo mais recente, que consistiu em comparar os achados encontrados através da TAC em 17 cães com neoplasia adrenal primária, revelou-se a presença de feocromocitoma em cinco desses cães, sendo que este tumor se encontrava maioritariamente associado a sinais de invasão vascular (Gregori *et al.*, 2015).

A RM pode ser superior à TAC na averiguação de invasão vascular devido à resolução e contraste superiores (Reusch, 2015). Em humanos, a RM demonstrou ser mais sensível na deteção de feocromocitomas extra-adrenais (Ahmed & Jepegnanam, 2014) e mais precisa na determinação exacta da extensão de trombos tumorais na veia cava (Rosenstein, 2000). No geral, a aparência dos feocromocitomas, na RM, pode variar consoante a presença de fibrose, necrose, quistos, hemorragia ou calcificação (Spall *et al.*, 2011).

Segundo um estudo realizado por Spall *et al.* (2011), os achados encontrados na RM de um cão com um feocromocitoma adrenal metastizado, foram semelhantes aos descritos em humanos.

A RM também foi útil na avaliação da presença de um feocromocitoma numa cadela (Brown *et al.*, 2007). De acordo com Brown *et al.* (2007), a especificidade e sensibilidade da RM em medicina veterinária, para avaliação de massas adrenais, ainda é desconhecida.

Todavia, é complicado o uso da TAC e da RM de forma rotineira em cães, devido ao custo dispendioso, à disponibilidade limitada e à necessidade de anestesia (Maher & McNiel, 1997). Desta forma, estas duas modalidades devem ser adiadas, até à presença de um feocromocitoma ser descartada. Quando este é diagnosticado, o animal deve primeiro ser pré-medocado com fenoxibenzamina e sujeito a anestesia apenas na presença de um anestesiológico experiente (Reusch, 2015).

No entanto, embora a TAC e a RM possam ser utilizadas para o planeamento da cirurgia, ou na identificação de invasão local/vascular mais subtil, é a ecografia abdominal que é considerada a ferramenta mais útil e prática na deteção de tumores adrenais em cães, tendo a capacidade de caracterizar corretamente 86% destes tumores (Davis *et al.*, 2012).

2.1.5.4.4. Imagiologia médica funcional

A imagiologia médica funcional fornece informações acerca das características funcionais do tumor, sendo o seu principal propósito a localização do tumor primário e a deteção de metástases. De entre as modalidades utilizadas encontram-se a cintigrafia nuclear, a tomografia computadorizada por emissão de fotão único (SPECT, *single photon emission computed tomography*) e a tomografia por emissão de positrões (PET, *positron emission tomography*) (Timmers, Taieb, & Pacak, 2012). Estas modalidades envolvem a aplicação de radioisótopos que são captados pelas células tumorais, e são utilizadas normalmente como um complemento à TAC e RM (Reusch, 2015). O principal radioisótopo consiste no iodo-123-metaiodobenzilguanidina (MIBG-I¹²³), que consiste num análogo da norepinefrina, com uma estrutura molecular semelhante, competindo com esta na captação e armazenamento nos grânulos cromafins (Berry, Wright, Breitschwerdt & Feldman, 1993; Rosenstein, 2000). Como não é metabolizado pela MAO ou pela COMT, este composto mantém uma concentração citoplasmática mais elevada do que a norepinefrina (Silva, Ferreira & Moreira, 2013).

A cintigrafia nuclear é especialmente útil quando há forte suspeita da presença de feocromocitomas, e cuja localização seja desconhecida, em situações de recidivas tumorais, ou quando há suspeita de feocromocitomas extra-adrenais, múltiplos ou metastáticos (Costa & Gomes, 2008). Em medicina humana, esta técnica apresenta uma sensibilidade de 77 a 88% e uma especificidade de 88 a 100% (Reusch, 2015). Porém, a cintigrafia com MIBG-I¹²³ não localiza apenas feocromocitomas, mas sim todos os tumores com origem nas células da crista neural, que armazenem catecolaminas, como os neuroblastomas, schwannomas,

paragangliomas, carcinomas medulares da tiróide, carcinomas broncogénicos e carcinomas dos barorreceptores (Rosenstein, 2000).

Em medicina veterinária, o uso destas técnicas é limitado. Todavia, segundo Berry *et al.* (1993), a cintigrafia com MIBG-I¹²³ foi eficaz na deteção de um feocromocitoma na glândula adrenal direita de um *Yorkshire Terrier*.

Existem também registos da utilização da cintigrafia com outros radioisótopos, como o tecnécio⁹⁹ marcado com metileno difosfonato (DFM-Tc⁹⁹), tendo sido descrita a sua utilização na deteção de metástases no osso causadas por um feocromocitoma numa cadela (Head & Daniel, 2004).

A utilização da PET também já foi reportada em medicina veterinária, tendo sido utilizada, com o radioisótopo flúor-18-fluorobenzilguanidina (PFBG-F¹⁸), na deteção de feocromocitomas em dois cães (Berry *et al.*, 2002).

A imagiologia médica funcional é considerada uma ferramenta bastante promissora em medicina humana, sendo que em cães, parece ter um grande potencial no futuro na caracterização de massas adrenais. O custo dispendioso e a indisponibilidade limitam o uso destas técnicas em medicina veterinária (Maher & McNiel, 1997, Reusch, 2015), sendo que apenas foram descritas num pequeno número de cães, e não existem dados disponíveis acerca da sensibilidade e da especificidade nesta espécie (Galac *et al.*, 2010).

2.1.5.5. Testes funcionais

Existem testes de diagnóstico específicos na deteção de feocromocitomas, que consistem na identificação de elevadas concentrações de catecolaminas circulantes e dos seus metabolitos (normetanefrina, metanefrina e ácido vanilmandélico), ou no aumento da sua excreção pela via urinária (Maher & McNiel, 1997). Estes testes são os mais utilizados no diagnóstico de feocromocitoma em humanos (Salesov *et al.*, 2015).

Nos cães, são utilizados de forma pouco frequente, devido à pouca disponibilidade, à escassez de informação relativa aos intervalos de referência, ao custo dispendioso e à sua complexidade técnica (p. ex. colheita de urina durante 24 horas) (Melian, 2012).

2.1.5.5.1. Catecolaminas e metabolitos plasmáticos

A concentração de catecolaminas plasmáticas pode-se encontrar elevada de forma constante ou intermitente em pacientes com a presença de um feocromocitoma (Maher & McNiel, 1997). Assim, a medição das catecolaminas plasmáticas é raramente utilizada, devido à pouca disponibilidade e eficácia, sendo que a semi-vida destas hormonas é curta (um a três minutos), levando a flutuações significativas na concentração plasmática (Melian, 2012). Desta forma, estes níveis podem-se encontrar normais na altura da avaliação devido à secreção episódica de catecolaminas, originando falsos negativos (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001), não devendo,

por esse motivo, esta técnica ser utilizada de forma isolada (Maher & McNiel, 1997). Por outro lado, situações de stresse ou de excitação podem levar ao aparecimento de falsos positivos (Maher & McNiel, 1997). Em cães, este método de diagnóstico é pouco utilizado, devido à dificuldade técnica e à não existência de intervalos de referência. Não obstante, já foi demonstrada a existência de concentrações de catecolaminas plasmáticas elevadas num cão com a presença de um feocromocitoma (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001).

Por outro lado, a medição dos produtos do metabolismo das catecolaminas, no plasma, como a metanefrina (MN) e normetanefrina (NMN) revelou ser um método de diagnóstico muito mais preciso (Salesov *et al.*, 2015). A MN e a NMN (coletivamente denominadas por metanefrinas) são metabolitos que resultam da ação quer da COMT quer da MAO, da epinefrina e norepinefrina, respetivamente. Este processo ocorre, como descrito anteriormente, no citosol das células cromafins, nos nervos simpáticos ou de forma extra-adrenal (fígado e rins). Assim, enquanto a libertação de catecolaminas para a circulação é bastante variável, a libertação de metanefrinas livres ocorre de forma contínua e independente da secreção de catecolaminas (Pacak, 2011; Green & Frank, 2013). Em humanos com feocromocitomas, mais de 94% das metanefrinas plasmáticas são derivadas do metabolismo da COMT dentro do tumor em alternativa à ação da COMT extra-adrenal. Desta forma, segundo Pacak (2007), a medição das metanefrinas apresenta melhor precisão do que a medição das catecolaminas no diagnóstico de feocromocitomas. Como a maioria dos feocromocitomas secretam maioritariamente norepinefrina, as concentrações de NMN são superiores às de MN. Apesar de ser desconhecido o padrão de secreção de catecolaminas em cães, as concentrações de NMN são, de forma semelhante aos humanos, superiores, sendo a sua medição útil no diagnóstico de feocromocitoma (Gostelow *et al.*, 2013; Green & Frank, 2013). É importante salientar, que as concentrações de catecolaminas e de MN e NMN encontram-se aumentadas em cães com feocromocitomas, mas também em cães com hipercortisolismo e com doenças não adrenais (Salesov *et al.*, 2015).

As concentrações de MN e de NMN caninas são muito mais elevadas do que as encontradas em humanos, sendo, assim, crucial, utilizar um intervalo de referência para a espécie, na interpretação dos resultados (Gostelow *et al.*, 2013). É também importante salientar que as concentrações de MN e NMN no plasma podem-se encontrar aumentadas em situações de insuficiência renal, devido à diminuição da eliminação pelo rim (Gostelow *et al.*, 2013).

Segundo um estudo realizado por Gostelow *et al.* (2013), englobando 45 cães, a concentração de NMN livres plasmáticas revelou uma excelente sensibilidade (100%) e especificidade (97,6%) no diagnóstico de feocromocitomas em cães, concluindo que esta técnica constitui um método de diagnóstico eficiente e não invasivo. Também, de acordo com Salesov *et al.* (2015),

a determinação da concentração de NMN livres plasmáticas foi superior à de MN livres plasmáticas, na distinção de cães com feocromocitoma de cães com hipercortisolismo e com doenças não-adrenais.

2.1.5.5.2. Catecolaminas e metabolitos urinários

A medição das catecolaminas e respetivos metabolitos na urina, constitui a principal abordagem para o diagnóstico de feocromocitoma em humanos, devido ao facto de exibirem um menor grau de flutuação (Kook, Boretti, Hersberger, Glaus, & Reusch, 2007). Idealmente, a urina deve ser colhida, durante um período de 24 horas, devido à secreção episódica das catecolaminas, com o paciente em repouso, de forma a diminuir a influência de fatores de stresse (Melian, 2012; Reusch, 2015).

Os metabolitos que podem ser medidos na urina consistem na MN, NMN e ácido vanilmandélico (Reusch, 2015). O exercício, a excitação, a exposição recente a meios de contraste radiográfico e ainda alguns medicamentos podem resultar também em níveis anormalmente elevados de catecolaminas e respetivos metabolitos urinários (Maher & McNiel, 1997). Já a presença de falsos negativos pode ser explicada, uma vez mais, pelo padrão de secreção de catecolaminas pelo tumor, pelo tipo de metabolitos produzidos, pela diminuição da função renal e pela manipulação incorrecta das amostras. Desta forma, a sensibilidade deste teste pode ser aumentada com a medição simultânea de múltiplas catecolaminas e metabolitos (Maher & McNiel, 1997).

Em cães, apesar destes testes serem ainda pouco utilizados, os rácios catecolaminas:creatinina e metanefrinas:creatinina na urina já foram avaliados em cães com feocromocitoma, utilizando uma única amostra de urina, colhida em casa, de forma a minimizar o stresse. O stresse associado a uma visita ao hospital pode aumentar a excreção de catecolaminas e metanefrinas na urina, em cães (Kook *et al.*, 2007). Como existe a impossibilidade da colheita de urina durante 24 horas, as catecolaminas e metanefrinas são expressas como um rácio com a concentração de creatinina (Salesov *et al.*, 2015). Em humanos, o rácio metanefrinas:creatinina urinário foi específico e sensível no diagnóstico de feocromocitoma (Kook *et al.*, 2007).

Segundo um estudo realizado por Quante *et al.* (2010) o rácio urinário NMN:creatinina demonstrou ser eficiente no diagnóstico de feocromocitoma canino. Um estudo mais recente, englobando 41 cães, obteve resultados semelhantes (Salesov *et al.*, 2015), concluindo que o rácio urinário NMN:creatinina é o teste funcional de eleição no diagnóstico de feocromocitomas em cães.

2.1.5.5.3. Outros

Recentemente, a medição da concentração de inibina no soro tem sido descrita como um parâmetro valioso na diferenciação de tumores adrenocorticais de feocromocitomas em cães

castrados. A inibina consiste numa glicoproteína produzida pelas gónadas, mas também pela glândula adrenal. Desta forma, a sua concentração apresenta-se bastante inferior (abaixo do limite inferior) em cães castrados (com ou sem feocromocitoma) e bastante superior em cães com tumores adrenocorticais. Assim, a não deteção da concentração de inibina, num cão castrado, com presença de um tumor adrenal é altamente sugestiva de um feocromocitoma (Brömel *et al.*, 2013).

2.1.5.6. Anatomopatologia

O diagnóstico definitivo de um feocromocitoma, em cães, é estabelecido essencialmente por histopatologia do tecido adrenal, frequentemente após adrenalectomia ou necrópsia (Loste *et al.*, 2013). Também se pode recorrer a uma citologia, após a observação de uma massa adrenal, através de uma punção aspirativa com agulha fina (PAAF), com o auxílio da ecografia abdominal ou TAC. Todavia, a realização deste procedimento é desencorajada em situações de feocromocitomas, visto poder conduzir a dor, hemorragia descontrolada ou a uma crise hipertensiva, devido à libertação súbita de catecolaminas, sendo que estas situações já foram reportadas, esporadicamente, em medicina humana (McNiel & Husbands, 2005; Bertazzolo *et al.*, 2014).

A nível macroscópico (Figura 6-A), os feocromocitomas variam bastante de dimensão, sendo que são, de uma forma geral, de grandes dimensões (> 10 cm de diâmetro). São normalmente massas multilobares, e apresentam uma coloração que varia entre o castanho claro e o amarelo-avermelhado, como resultado de áreas necróticas e hemorrágicas (Rosol & Gröne, 2016).

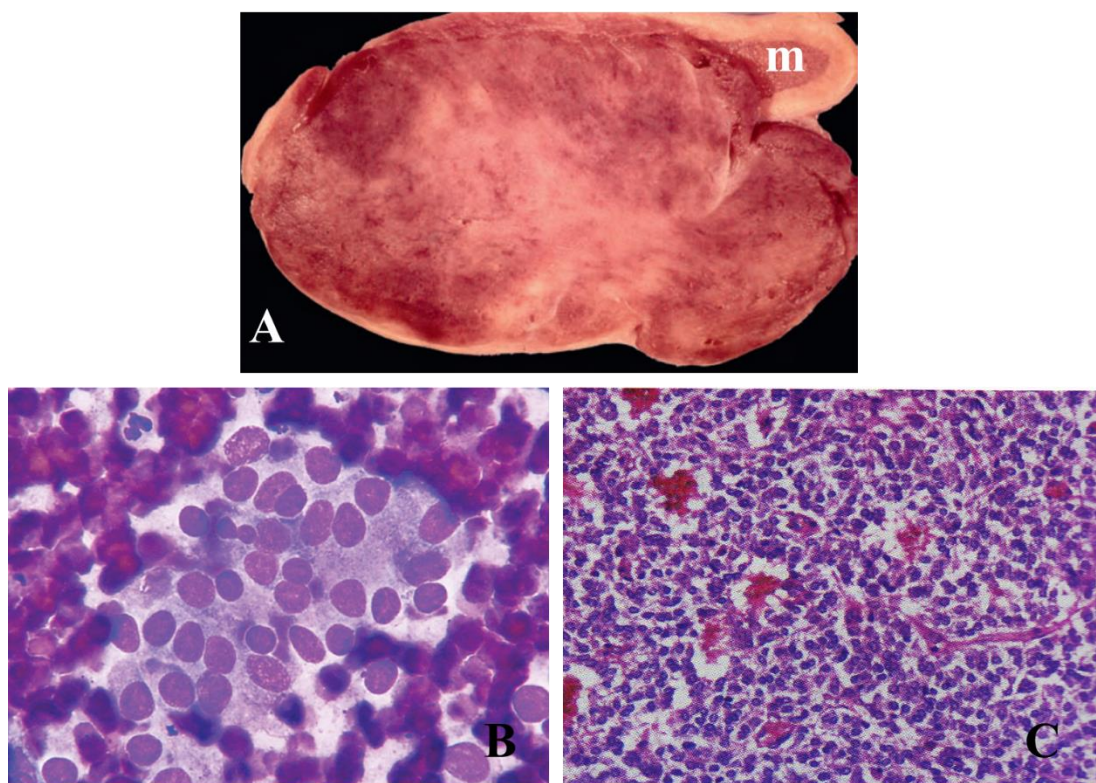
A nível microscópico, a avaliação citológica de um feocromocitoma apenas indica a sua natureza endócrina ou neuroendócrina, sendo, por vezes, simples, a diferenciação entre um tumor adrenocortical de um feocromocitoma (Bertazzolo *et al.*, 2014). As células neoplásicas provenientes de tumores endócrinos ou neuroendócrinos apresentam inúmeras semelhanças citológicas. Como se tratam de células muito frágeis, os esfregaços apresentam numerosos núcleos redondos, rodeados por escasso citoplasma de aspeto pálido, levemente basófilo e de contornos mal definidos (Boes *et al.*, 2009; Pisarra, 2011; Bertazzolo *et al.*, 2014). No caso do feocromocitoma, os aspetos citológicos são semelhantes aos tumores endócrinos, podendo-se observar a presença de núcleos “nus”, sendo frequente a existência de células intactas, com citoplasma basófilo e de aspeto granuloso (Bertazzolo *et al.*, 2014) (Figura 6-B). Os núcleos são redondos a ovais com um nucléolo evidente. A emissão de prognóstico a partir da observação citológica é difícil pois o grau de diferenciação celular não permite prever o comportamento biológico do tumor (Pisarra, 2011).

A nível histológico, as células encontram-se organizadas em pequenos cordões ou lóbulos separados por um fino estroma fibrovascular (Reusch, 2015). As células neoplásicas podem

variar de redondas a poliédricas com um citoplasma ligeiramente eosinófilo a basófilo, apresentando núcleos redondos a ovais com cromatina granular (Figura 6-C). A sua atividade mitótica é variável (La Perle & Capen, 2007; Seixas & Alho, 2013; Reusch, 2015).

Pode-se também observar compressão ou rutura do córtex adrenal, rutura da cápsula adrenal, assim como hemorragia e necrose. As metástases apresentam as mesmas características que o tumor primário (Reusch, 2015). A avaliação da malignidade pode ser baseada no aumento regional do pleomorfismo e atividade mitótica, invasão capsular multifocal e protusão para o interior de vasos sanguíneos (Brown *et al.*, 2007). É importante referir que os feocromocitomas consistem em tumores muito vascularizados, sendo bem patente a vascularização na análise histopatológica (Pisarra, 2011).

Figura 6 - Feocromocitoma. A – Feocromocitoma de grandes dimensões num cão com um remanescente de medula adrenal normal (m) (Rosol & Gröne, 2016). B – Aspeto citológico de um feocromocitoma num cão (Giemsa, x100) (Bertazzolo *et al.*, 2014). C – Imagem histopatológica de um feocromocitoma num cão (H&E, x400) (Pisarra, 2011).



Pode-se tornar complicado distinguir entre um feocromocitoma de um tumor adrenocortical apenas pela sua aparência microscópica, sendo que, nestes casos, pode-se recorrer ao uso da imunohistoquímica (Reusch, 2015). Desta forma, podem-se utilizar anticorpos contra neuropeptídeos presentes nos grânulos cromafins da medula adrenal, o que se revela útil no reconhecimento da natureza neuroendócrina das células tumorais (Doss, Gröne, Capen, &

Rosol, 1998). Dentro destes neuropéptidos encontram-se a cromogranina A e a sinaptofisina, que são detetadas de forma frequente em células neoplásicas de feocromocitomas em cães (Sako *et al.*, 2001).

2.1.6. Tratamento

O tratamento de eleição, em situações de feocromocitoma, consiste na remoção cirúrgica do tumor, precedido por um tratamento médico, de forma a reverter os efeitos da excessiva estimulação adrenérgica. O tratamento médico também pode desempenhar um papel importante na gestão dos pacientes com tumores não operáveis ou com a presença de doenças metastáticas (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001; Reusch, 2015). A quimioterapia e radioterapia apresentam taxas de sucesso limitadas em medicina humana, sendo que estes tratamentos ainda não foram reportados em situações de feocromocitomas em cães (Reusch, 2015).

2.1.6.1. Tratamento cirúrgico

A cirurgia é o tratamento de eleição no caso dos feocromocitomas, visto que estes devem ser considerados malignos nos cães (Herrera *et al.*, 2008). A cirurgia a ser escolhida consiste na adrenalectomia, devendo ser realizada com a maior celeridade possível após o diagnóstico. As exceções prendem-se em cães de idade bastante avançada e debilitados, em cães com doenças graves concomitantes e em cães em que o tumor é considerado inoperável devido a uma invasão local massiva (Reusch, 2015). O facto de se encontrar um trombo tumoral na veia cava não é considerado uma contraindicação, podendo-se proceder a uma adrenalectomia e venotomia, sem aumentar necessariamente a morbilidade e mortalidade perioperatória (Kyles *et al.*, 2003). Segundo alguns autores, se a excisão completa não for possível ou se o animal apresentar metástases, deve-se optar na mesma pela citorredução cirúrgica do tumor ou pela adrenalectomia, de forma a melhorar a eficácia do tratamento médico, aumentar a qualidade de vida do animal e prolongar o tempo médio de sobrevivência (Maher & McNiel, 1997; Reusch, 2015).

A ocorrência de complicações potencialmente fatais é comum, particularmente durante a indução anestésica e durante a manipulação do tumor ao longo da cirurgia, principalmente devido ao facto de se tratarem de animais com vasoconstrição crónica e diminuição do volume sanguíneo (Herrera *et al.*, 2008).

2.1.6.1.1. Maneio pré-cirúrgico

Os feocromocitomas representam um desafio para os anestesiologistas, visto levarem a situações potencialmente fatais e complexas, principalmente quando não estão diagnosticados (Ramakrishna, 2015). A existência de complicações anestésicas é comum em cães com feocromocitomas assim como a presença de uma mortalidade e morbilidade peri-operatórias

elevadas (Herrera *et al.*, 2008). Estas complicações podem ser fatais e incluem crises hipertensivas, arritmias, edema pulmonar e isquemia cardíaca (Reusch, 2015).

Nestas situações, uma avaliação pré-cirúrgica é a chave para um manejo pré-cirúrgico eficiente, sendo imprescindível a medição da pressão arterial, assim como a realização de um eletrocardiograma e ecocardiografia, de forma a fazer uma correta avaliação cardíaca (Ramakrishna, 2015). De igual forma, o animal deve ser admitido no dia anterior à cirurgia, de forma a iniciar fluidoterapia, sendo recomendada uma taxa de manutenção. Deve-se também realizar tipificação sanguínea do animal, na eventualidade de este necessitar de uma transfusão sanguínea (Fossum & Caplan, 2013).

Desta forma, os principais objetivos do manejo pré-cirúrgico consistem no controlo da pressão arterial e da frequência cardíaca, na manutenção de um adequado volume vascular e na prevenção de uma crise hipertensiva induzida pela cirurgia (Pacak, 2007).

Apesar do manejo médico, podem ocorrer, ainda assim, complicações durante o período pré-cirúrgico (Reusch, 2015).

2.1.6.1.1.1. Antagonistas α -adrenérgicos

A abordagem pré-cirúrgica tradicional, em medicina humana, consiste na administração de antagonistas α -adrenérgicos, durante, pelo menos, 10 a 14 dias previamente à cirurgia, em todos os pacientes com a presença de feocromocitoma, incluindo aqueles com níveis de catecolaminas aparentemente normais (Kunz *et al.*, 2013), o que permite a correção da vasoconstrição crónica, auxiliando assim na expansão do volume sanguíneo e no controlo da pressão arterial (Herrera *et al.*, 2008).

Um bloqueio α -adrenérgico eficiente também diminui o número e a gravidade de respostas hipertensivas durante a indução, intubação e manipulação cirúrgica do tumor (Zeiger *et al.*, 2009; Reusch, 2015). Todavia, apresenta desvantagens, tais como: prolongamento do período pré-cirúrgico e o mascaramento de uma crise hipertensiva (que pode ser útil na localização do tumor durante a cirurgia) ou de uma queda da pressão arterial (que indica ao cirurgião que o tumor foi completamente removido) (Werbel & Ober, 1995; Kinney *et al.*, 2002). O uso de bloqueadores α -adrenérgicos também se encontra associado a hemorragias retroperitoneais espontâneas do tumor, por levar à sua necrose isquémica (Gullà *et al.*, 2000).

O fármaco de eleição para o bloqueio α -adrenérgico é a fenoxibenzamina, que é um antagonista α -adrenérgico, não-seletivo e não-competitivo. Este agente não bloqueia a síntese de catecolaminas, mas sim a resposta α -adrenérgica das catecolaminas circulantes (Reusch, 2015). Apresenta uma longa duração de ação, devido ao facto de se ligar irreversivelmente aos recetores α , sendo que, desta forma, a duração da sua ação só termina aquando da formação de novos recetores (Pacak, 2007; Herrera *et al.*, 2008). O seu uso já foi reportado em cães, como

manejo pré-cirúrgico de adrenalectomias devido a feocromocitomas, sendo que o seu uso se encontra associado a uma mortalidade cirúrgica muito menor (Herrera *et al.*, 2008). A dose inicial em cães, é de 0,25 mg/kg, devendo ser aumentada gradualmente, a cada dois ou três dias, até um máximo de 2,5 mg/kg BID (Johnson & Norman, 2007; Reusch, 2015). O aumento da dosagem deve ser interrompido após se atingir a normotensão, após o aparecimento de efeitos adversos, como o vômito, ou ainda após o surgimento de sinais clínicos sugestivos de hipotensão, como letargia, fraqueza e síncope. A dose de fenoxibenzamina pode ser reduzida se administrada concomitantemente com um bloqueador dos canais de cálcio (BCC), o que poderá aumentar a sua tolerabilidade, sendo que esta combinação ainda não foi estudada em medicina veterinária (Reusch, 2015). A cirurgia é recomendada uma a duas semanas após se atingir a normotensão ou a dose máxima (Murgia, 2015; Reusch, 2015).

De forma alternativa, podem-se utilizar outros agentes bloqueadores α -adrenérgicos, como a prazosina, terazosina e doxazonina, que são antagonistas, competitivos e seletivos, dos adrenoreceptores- α_1 (Pacak, 2007). Como apresentam um período de ação mais curto, a sua dosagem pode ser ajustada rapidamente antes da cirurgia. Em comparação com a fenoxibenzamina, não apresentam tantos sinais clínicos adversos, tais como taquicardia reflexa e hipotensão pós-cirúrgica, visto que, como atuam apenas nos receptores α_1 , e não nos receptores α_2 , a libertação de norepinefrina por estes últimos neurónios continua a ser inibida, através do *feedback* negativo (Kinney *et al.*, 2002; Pacak, 2007). A doxazonina tem sido utilizada com sucesso em humanos com feocromocitomas, sendo que o seu uso em cães ainda não foi descrito (Zeiger *et al.*, 2009; Reusch, 2015).

Desta forma, fica ao critério do médico veterinário a escolha entre estes agentes, sendo que todos eles são bem aceites no manejo pré-cirúrgico dos pacientes (Pacak, 2007).

2.1.6.1.1.2. Antagonistas β -adrenérgicos

No caso de taquicardias ou taquiarritmias ocorrerem durante o período pré-cirúrgico, pode-se recorrer ao uso de antagonistas β -adrenérgicos (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001). Estes nunca devem ser utilizados sem um bloqueio α -adrenérgico prévio, visto que, desta forma, podem precipitar o desenvolvimento de uma crise hipertensiva, devido ao facto de, por um lado, inibirem a vasodilatação mediada pelos receptores β , e por outro, continuar a vasoconstrição induzida pelas catecolaminas (Johnson & Norman, 2007; Pacak, 2007; Reusch, 2015).

O uso de antagonistas seletivos dos receptores β_1 , como o atenolol, é preferível ao uso de antagonistas não-seletivos dos receptores β , como o propranolol. No entanto, altas doses de antagonistas seletivos dos receptores β_1 podem também bloquear os receptores β_2 (Murgia, 2015; Reusch, 2015).

2.1.6.1.1.3. Bloqueadores dos canais de cálcio

Em medicina humana, o uso de BCC pode ser preconizado em pacientes normotensos, mas que apresentem episódios ocasionais de hipertensão paroxística, visto que a sua ação não conduz a hipotensão. Os BCC são melhor tolerados do que os bloqueadores α -adrenérgicos, mas também menos efetivos (Pacak, 2007).

2.1.6.1.1.4. Metirosina

A metirosina consiste num análogo da tirosina, inibindo de forma competitiva a tirosina-hidroxilase, reduzindo desta forma, a capacidade do tumor na reação a estímulos, por diminuir o armazenamento de catecolaminas (Kinney *et al.*, 2002). Em medicina humana, a metirosina pode ser útil em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, nos quais um bloqueio α -adrenérgico pode induzir taquicardia e um bloqueio β -adrenérgico uma diminuição da função cardíaca (Kinney *et al.*, 2002).

2.1.6.1.2. Maneio intra-cirúrgico

A remoção cirúrgica de um feocromocitoma é considerada um procedimento de alto risco, devendo ser realizada por uma equipa de cirurgiões e anestesiológicos experientes (Reusch, 2015).

A monitorização, neste período, deverá incluir: medição da pressão arterial, eletrocardiograma, oximetria, capnografia e medição da temperatura corporal. A colocação de um cateter intra-arterial é essencial para efetuar a medição direta da pressão arterial, permitindo assim a identificação imediata de flutuações hemodinâmicas e, desta forma, uma rápida intervenção farmacológica. Também é aconselhado e recomendado a colocação de um cateter venoso central, na jugular, de forma a otimizar a fluidoterapia (Kinney *et al.*, 2002; Zeiger *et al.*, 2009; Fossum & Caplan, 2013).

Deve-se efetuar a monitorização do dióxido de carbono (CO₂) tidal, assim como a prevenção de hipoventilação, prevenindo-se assim uma libertação de catecolaminas adicional, visto que um aumento do CO₂ arterial leva a um aumento da libertação de catecolaminas (Fossum & Caplan, 2013).

Como este tumor tende para ser bastante vascularizado, levando à ocorrência de hemorragias intra-cirúrgicas, poderá ser necessário recorrer a transfusões sanguíneas (Fossum & Caplan, 2013).

Segundo Herrera *et al.* (2008), a taxa de mortalidade em cães submetidos a adrenalectomia devido a um feocromocitoma foi de 31%.

2.1.6.1.2.1. Anestesia geral

Na anestesia deve-se ter especial atenção na escolha dos agentes para pré-medicação, indução e manutenção (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001).

A pré-medicação é aconselhada de forma a reduzir o stresse antes e durante a indução da anestesia. A administração de morfina deve ser evitada por levar à libertação de histamina, sendo esta última conhecida como estimulante de uma crise hipertensiva (por estimular a libertação de catecolaminas) (Kinney *et al.*, 2002). De forma semelhante, deve-se evitar administração de petidina e de meperidina, por estimularem o sistema nervoso simpático (Ahmed & Jepegnanam, 2014). A administração de quetamina também deve ser evitada devido aos seus efeitos simpaticomiméticos, tais como aumento da frequência cardíaca, da pressão sanguínea e dos níveis de catecolaminas circulantes (Fossum & Caplan, 2013; Ahmed & Jepegnanam, 2014), assim como a administração de fenotiazínicos, por poderem conduzir a vasodilatação e choque (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001).

Uma boa opção consiste na administração de metadona, hidromorfona ou fentanil (Fossum & Caplan, 2013; Ahmed & Jepegnanam, 2014; Reusch, 2015). Segundo Ahmed e Jepegnanam (2014), a utilização de dexmedetomidina, ao atuar através da ativação pré-sináptica dos recetores α_2 , conduz a uma redução da libertação de norepinefrina, podendo ser utilizada no manejo hemodinâmico em humanos com feocromocitomas. Apresenta benefícios adicionais, ao permitir uma proteção renal e uma redução da necessidade de analgésicos. A utilização de sulfato de magnésio também tem sido descrita, em medicina veterinária e humana, visto que este agente inibe a libertação de catecolaminas, bloqueia os seus recetores e oferece um efeito estabilizador no miocárdio. Devido a isto, tem grande utilidade em pacientes gestantes ou com a presença de taquiarritmias ou cardiomiopatia (Johnson & Norman, 2007; Lord & Augoustides, 2012).

A profundidade da anestesia é geralmente mais importante do que a escolha do agente, por permitir a inibição da resposta cardiovascular e adrenérgica. Na indução anestésica, a utilização de propofol, tiopental ou etomidato mostrou ser segura em humanos com feocromocitomas (Kinney *et al.*, 2002). Segundo Reusch (2015) estes agentes parecem ser também seguros em cães.

A utilização de sevoflurano, metoxiflurano e isoflurano é recomendada na manutenção anestésica (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001; Reusch, 2015). O uso de halotano está contraindicado por poder potenciar o aparecimento de arritmias induzidas por catecolaminas, assim como o desflurano por poder causar uma estimulação simpática significativa (Maher & McNiel, 1997; Kinney *et al.*, 2002). Não existe contraindicação na utilização de protóxido de azoto (N_2O) em pacientes com feocromocitoma (Kinney *et al.*, 2002).

A utilização de atropina e de glicopirrolato deve ser evitada, visto tratarem-se de anticolinérgicos, que, como bloqueiam a resposta parassimpática, permitem a ação do sistema

nervoso simpático, podendo conduzir a taquiarritmias e hipertensão grave (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001, Fossum & Caplan, 2013).

Em medicina humana, a utilização de relaxantes musculares encontra-se bem descrita, sendo que o pancurônio e o atracúrio, como estão associados a liberação de catecolaminas e de histamina, estão contraindicados. De igual forma, o suxametônio pode conduzir a hipertensão e arritmias por estimular mecanicamente o tumor através de fasciculações (Kinney *et al.*, 2002; Ahmed & Jepegnanam, 2014). O vecurônio e o cisatracúrio são considerados relaxantes musculares seguros (Ahmed & Jepegnanam, 2014).

De uma forma geral, os agentes considerados propícios a aumentar o risco anestésico, consistem em: atropina, glicopirrolato, acepromazina, clorpromazina, quetamina, morfina, petidina, meperidina, xilazina, medetomidina, dexmedetomidina, halotano, desflurano, suxametônio, pancurônio e atracúrio. Embora não tenham sido efetuados estudos em cães, é aconselhado evitar estes agentes em situações de feocromocitoma (Johnson & Norman, 2007; Reusch, 2015).

2.1.6.1.2.2. Complicações intra-cirúrgicas

Mesmo com uma adequada preparação pré-cirúrgica, podem ocorrer complicações potencialmente fatais, sendo que as complicações mais graves consistem em: (i) hipertensão aguda e grave (PAS>300 mm Hg); (ii) taquicardia grave (frequência cardíaca>250 batimentos por minuto); (iii) arritmias cardíacas (como taquicardia ventricular e supraventricular, contracções atriais e ventriculares prematuras e bradiarritmias); (iv) hemorragias; e (v) hipotensão (Reusch, 2015).

2.1.6.1.2.2.1. Hipertensão

A ocorrência de picos de hipertensão durante a ressecção do feocromocitoma parece ter duas origens distintas. A primeira, através de estímulos durante o procedimento, como intubação traqueal, posicionamento, incisão da pele, exploração abdominal etc., parece ser acompanhada por picos de hipertensão transitórios e responsivos a terapêutica. Este fenómeno parece ocorrer como consequência da liberação de catecolaminas dos reservatórios presentes nas terminações nervosas adrenérgicas, sendo que o aprofundamento da anestesia pode bloquear a resposta cardiovascular a estes estímulos (Kinney *et al.*, 2002; Ramakrishna, 2015). Por outro lado, a manipulação direta do tumor gera uma resposta bastante mais marcada e dramática, estando diretamente relacionada com os níveis plasmáticos elevados de catecolaminas, levando a uma grave instabilidade hemodinâmica. Esta resposta pode ser prevenida pela manipulação cirúrgica cuidadosa do tumor (Ramakrishna, 2015). Como tratamento, nestas situações, a pentolamina (antagonista α -adrenérgico) é o agente mais comumente utilizado, sob a forma de bólus, seguida de uma taxa de infusão contínua (CRI) (Johnson & Norman, 2007, Reusch, 2015).

Também é possível a utilização de nitroprussionato de sódio e de nitroglicerina, como vasodilatadores (Fossum & Caplan, 2013; Murgia, 2015).

Em medicina humana também se encontra preconizado a utilização de BCC, como a nicardipina, que tem uma potente ação vasodilatadora (Kinney *et al.*, 2002) e, mais recentemente a clevidipina que consiste num BCC de ação ultrarrápida. Esta última tem sido utilizada em situações de crises hipertensivas, tendo vantagem sobre o nitroprussionato de sódio, por dilatar seletivamente as artérias, afetando apenas a pós-carga (Lord & Augoustides, 2012; Ahmed & Jepegnanam, 2014).

2.1.6.1.2.2.2. Hipotensão

O aparecimento de situações de hipotensão (PAD < 80 mmHg) ocorre frequentemente após a remoção cirúrgica do tumor, embora também se possa dever a situações de hipovolémia, taquifilaxia, e efeito residual dos antagonistas α -adrenérgicos aplicados no período pré-cirúrgico (Fossum & Caplan, 2013; Reusch, 2015). Nestas situações, a dose de pentolamina (se estiver a ser administrada) deve ser reduzida ou descontinuada, devendo-se de seguida, administrar cristalóides, de forma a expandir o volume intravascular (Reusch, 2015). Se a hipotensão mesmo assim se mantiver, deve-se recorrer à administração de dobutamina, para aumentar a contratilidade cardíaca, ou de fenilefrina, norepinefrina e vasopressina, para provocar vasoconstrição (Lord & Augoustides, 2012; Reusch, 2015). Como a libertação de norepinefrina termina com a remoção do tumor, a infusão de um agonista dos recetores α_1 (fenilefrina ou norepinefrina) providencia uma vasoconstrição fidedigna (Fossum & Caplan, 2013).

De acordo com Ahmed e Jepegnanam (2014), o uso de arginina consiste numa alternativa mais segura em relação às infusões de catecolaminas, por produzir menor vasoconstrição coronária, pulmonar e cerebral.

Acredita-se que o controlo da hipotensão, através da reposição de fluidos, seja o principal fator responsável pela redução da mortalidade. A utilização de agentes vasopressores é normalmente ineficaz em situações de hipovolémia persistente (Kinney *et al.*, 2002).

2.1.6.1.2.2.3. Arritmias cardíacas

Em cães com taquicardia e taquiarritmias persistentes, poderá recorrer-se ao uso de antagonistas dos recetores β , como o propranolol ou o esmolol, sendo este último preferível devido à sua ação ultrarrápida (Maher & McNiel, 1997). Mais uma vez, estes só devem ser administrados após um bloqueio α -adrenérgico prévio. Em situações de arritmias ventriculares graves, a lidocaína consiste numa escolha apropriada (Maher & McNiel, 1997; Reusch, 2015). Para além destes agentes poderá também recorrer-se ao uso de outros anti-arrítmicos, como o verapamil (Lord & Augoustides, 2012).

2.1.6.1.2.2.4. Glicémia

Apesar de apenas ter sido descrito em humanos, os pacientes com feocromocitomas apresentam-se geralmente hiperglicêmicos, como resultado da alta concentração de catecolaminas circulantes. No entanto, após a remoção do tumor, devido à depleção do glicogénio armazenado e do aumento da produção de insulina (bloqueio α -adrenérgico pré-operatório), estes pacientes poderão apresentar-se hipoglicêmicos (Ahmed & Jepegnanam, 2014). É importante salientar que os sinais clínicos associados à hipoglicémia podem estar a ser mascarados pela anestesia e pelo bloqueio dos recetores β -adrenérgicos (Kinney *et al.*, 2002; Ahmed & Jepegnanam, 2014).

2.1.6.1.2.3. Abordagem cirúrgica

Os feocromocitomas podem ser removidos através de uma laparotomia, ou através de uma abordagem laparoscópica, sendo que a escolha da técnica é baseada no tamanho e invasão do tumor, assim como na preferência do cirurgião (Reusch, 2015). Poderá ser necessário a realização concomitante de uma venotomia, de forma a remover um possível trombo tumoral (Fossum & Caplan, 2013). Em cães com tumores de grandes dimensões, com suspeita de invasão local, deve-se optar por uma laparotomia, embora não tenham sido estabelecidos *guidelines* em medicina veterinária, e as taxas de complicações e de sobrevivência não tenham sido comparadas entre ambas as técnicas (Reusch, 2015).

Deve-se efetuar uma exploração abdominal completa, de forma a avaliar os tecidos circundantes e os órgãos abdominais, com especial ênfase na bexiga, canal pélvico, rins e aorta, perto da junção da artéria mesentérica caudal, visto serem locais comumente associados à presença de metástases (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001, Fossum & Caplan, 2013). Esta inspeção também poderá auxiliar na deteção de tumores adicionais (Reusch, 2015).

Segundo Herrera *et al.* (2008), o tempo de cirurgia apresenta um grande impacto na sobrevivência, sendo que quanto mais longo o procedimento, piores são as probabilidades de sobrevivência.

2.1.6.1.3. Maneio pós-cirúrgico

Após a cirurgia, o animal deve ser monitorizado durante, pelo menos, 48 horas, preferencialmente numa unidade de cuidados intensivos. Esta monitorização deverá incluir a medição contínua da pressão arterial, eletrocardiograma e a medição de alguns parâmetros laboratoriais importantes, como o hematócrito, proteínas totais, glucose e eletrólitos (Reusch, 2015).

A ocorrência de complicações pós-cirúrgicas imediatas é comum e inclui hemorragias, pressão arterial instável, arritmias e hipoglicémia (Ahmed & Jepegnanam, 2014). Os cães podem-se encontrar hipotensos devido à descida dos níveis de catecolaminas, devido ao efeito residual

dos bloqueadores dos recetores α administrados no período pré-cirúrgico e devido a uma hemorragia massiva no local cirúrgico (Reusch, 2015). Por outro lado, a hipertensão, em teoria, não deveria ocorrer, estando a sua existência, em cães, associada a tecido tumoral remanescente ou a metástases funcionais (Reusch, 2015). Em humanos, a hipertensão é observada frequentemente no período pós-cirúrgico, estando relacionada normalmente com os reservatórios de catecolaminas nas terminações nervosas adrenérgicas. Se esta for persistente poderá ser explicada pela ressecção incompleta do tumor, excesso de fluidos, retorno dos reflexos autonómicos, laqueação inadvertida da artéria renal ou dor pós-cirúrgica (Kinney *et al.*, 2002; Ahmed & Jepegnanam, 2014).

Quando se realiza uma adrenalectomia bilateral, a existência simultânea de hipotensão e hipoglicémia deve levantar suspeitas para uma crise Addisoniana (Ahmed & Jepegnanam, 2014). Nestas situações, deve-se providenciar suplementação glucocorticóide e mineralcorticóide, durante o resto de tempo de vida do animal (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001).

Os cães devem ser reavaliados periodicamente de forma a averiguar recidivas do tumor (Fossum & Caplan, 2013). Em humanos a taxa de recidiva varia dos 14 aos 30%, sendo aconselhado um seguimento para o resto de vida (Ahmed & Jepegnanam, 2014).

2.1.6.2. Tratamento médico

Como referido anteriormente, o tratamento médico é iniciado, após o diagnóstico de feocromocitoma, de forma a preparar o cão para a cirurgia, por permitir uma estabilização metabólica e cardiovascular. É utilizado também durante a cirurgia como maneio das complicações mais graves (hipertensão, hipotensão e arritmias) (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001).

O tratamento médico também é preconizado em situações em que a cirurgia não é uma opção, como na presença de tumores invasivos e de grandes dimensões, presença de metástases, doenças concomitantes graves ou devido a restrições económicas. Este deve seguir o mesmo protocolo que a preparação pré-cirúrgica, utilizando-se fenoxibenzamina e bloqueadores dos recetores β (McNiel & Husbands, 2005). Não existem estudos acerca do efeito do tratamento médico na sobrevivência, mas segundo Reusch (2015) a maioria dos cães tratados com fenoxibenzamina sobreviveu mais do que um ano após o diagnóstico.

Em humanos com doença avançada, a terapia com MIBG- I^{131} é utilizada com algum sucesso, embora a remissão seja rara (Blom *et al.*, 1987, Reusch, 2015). Recentemente, a terapia com MIBG- I^{131} foi utilizada num cão com um feocromocitoma invasivo e de grandes dimensões, sendo que o animal melhorou e estabilizou clinicamente durante quatro meses. No entanto, com

a progressão do tumor, foi aplicado um segundo tratamento, tendo o animal falecido após três semanas (Bommarito *et al.*, 2011).

Em medicina humana, o recurso à quimioterapia, numa combinação de ciclofosfamida, vincristina e dacarbazina tem sido empregue, embora com sucesso limitado. A utilização de metirosina e sunitinib (anti-angiogénico) também tem sido preconizada em medicina humana, apresentando, igualmente, sucesso limitado. Não existem estudos acerca da utilização de ambos estes agentes, assim como da quimioterapia em cães com feocromocitoma (Maher & McNiel, 1997; Reusch, 2015).

2.1.7. Prognóstico

O prognóstico depende de vários fatores como o tamanho, malignidade e atividade endócrina do tumor. Desta forma, cães com tumores pequenos, sem invasão vascular e sem metástases, apresentam melhor prognóstico do que cães com tumores de grandes dimensões, invasivos, metastizados e com secreção de grande quantidade de catecolaminas. Também se deve ter em conta a idade, o estado geral do animal e a presença de doenças concomitantes (Reusch, 2015). De acordo com Barthez *et al.* (1997), o prognóstico em cães com feocromocitoma tem sido descrito como reservado a mau, devido à alta taxa de mortalidade e morbilidade associada à cirurgia. No entanto, segundo Kyles *et al.* (2003), a mortalidade tem sido significativamente mais baixa, principalmente devido ao melhoramento dos protocolos anestésicos e do manejo da hipertensão. Também tem sido demonstrado a diminuição significativa da mortalidade peri-operatória em cães tratados com fenoxibenzamina no período pré-cirúrgico (Herrera *et al.*, 2008). Os cães que sobrevivem à intervenção cirúrgica, e que não apresentem metástases ou doenças concomitantes graves, podem viver durante vários anos (Reusch, 2015).

III – Feocromocitoma em canídeos: estudo de 24 casos clínicos

1. Objetivos

O objetivo primário desta dissertação consistiu em enfatizar a importância do feocromocitoma, aumentando a consciência dos médicos veterinários para esta doença, devido à grande complexidade no diagnóstico e no manejo clínico. Para isso, propomo-nos a: (i) caracterizar a apresentação clínica, laboratorial, imagiológica e anátomo-patológica de 24 cães com o diagnóstico histopatológico de feocromocitoma; (ii) apresentar uma proposta para um plano de diagnóstico e de manejo de feocromocitomas em cães.

2. Material e métodos

2.1. Amostra em estudo

Foram avaliados neste estudo, tanto retrospectivamente como prospectivamente, 24 cães com o diagnóstico histopatológico de feocromocitoma realizado no laboratório de Anatomia Patológica da FMV-UL, no período de junho de 2003 a junho de 2016.

Procedeu-se à identificação dos animais, assim como à obtenção da história clínica e exames complementares realizados, através do acesso aos registos clínicos da base de dados informatizada Qvet® do HE-FMV, e através do contato com outros centros de atendimento médico-veterinário (CAMVs).

A informação foi registada, de forma a analisar os dados anamnésticos, os sinais clínicos, os resultados laboratoriais e imagiológicos, assim como a evolução de cada animal. Foi igualmente apurada, a causa da morte, duração dos sinais clínicos e a presença de doenças concomitantes. Foi efetuada a análise da população em estudo, no tocante à raça, género e estado reprodutivo, idade e peso.

2.1.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os animais com o diagnóstico histopatológico do feocromocitoma, com a existência de uma história clínica com as informações mínimas indispensáveis associada ao animal.

2.1.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos todos os animais que não apresentaram um diagnóstico histopatológico definitivo de feocromocitoma, mesmo que detivessem de um diagnóstico presuntivo deste tumor. Foram também excluídos os animais com diagnóstico histopatológico de feocromocitoma, mas sem existência de uma história clínica com as informações mínimas indispensáveis.

2.2. Exames complementares de diagnóstico

Foram analisados os resultados dos exames complementares realizados, nomeadamente as análises hematológicas, bioquímicas e urinárias. Efetuou-se, igualmente, uma análise dos

registros referentes a métodos imagiológicos, como radiografia abdominal e torácica, ecografia abdominal, ecocardiografia e tomografia axial computadorizada. As radiografias torácicas foram realizadas com o intuito de pesquisa de metástases pulmonares, assim como parte de um plano pré-cirúrgico. É importante salientar que estes exames complementares não foram realizados no mesmo laboratório/local, visto os casos pertencerem a diferentes CAMVs.

2.3. Anatomopatologia

O diagnóstico histopatológico resultou da análise das glândulas adrenais alteradas provenientes de necrópsias e de procedimentos cirúrgicos. A coloração foi feita com hematoxilina-eosina (H&E) e não foram efetuadas técnicas de imunohistoquímica.

2.3.1. Classificação

Os feocromocitomas foram analisados, no que toca à dimensão, localização, presença ou ausência de invasão vascular/local e presença de metástases. Foram considerados de carácter maligno aquando da presença de invasão local ou vascular e/ou evidência de metastização.

A caracterização da dimensão foi adaptada de um estudo de Herrera *et al.* (2008), tendo sido agrupada em três categorias: (i) pequena ($\leq 2,5$ cm); (ii) média (2,6-4,9 cm) e grande (≥ 5 cm).

A dimensão considerada foi referente ao diâmetro do eixo maior.

O estadiamento dos tumores foi realizado de acordo com Owen (1980). Para isso, foram classificados em: (i) T₀ quando não visíveis macroscopicamente; (ii) T₁ quando visíveis macroscopicamente e restringidos à glândula adrenal; (iii) T₂ na presença de invasão local (com exceção da invasão vascular); e (iv) T₃ na presença de invasão vascular.

Também se analisou, nestes animais, a presença concomitante de neoplasias de outros tecidos.

2.4. Análise estatística

Após recolhida a informação contida nas fichas clínicas, procedeu-se à análise dos dados através do programa informático Microsoft® EXCEL.

Para a análise dos dados biométricos e de alguns resultados laboratoriais, nomeadamente os resultados do hemograma, ionograma e análises bioquímicas, usaram-se medidas de estatística descritiva tais como médias \pm desvios-padrão, mínimos e máximos.

3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra

Quanto à raça (Tabela 5), a amostra de cães foi dividida em 18 animais com raça definida (75%; 18/24) e em 6 animais sem raça definida (25%; 6/24). De entre os cães com raça definida, a raça Boxer foi a mais representativa (22%; 4/18). Relativamente à idade dos animais avaliados, a média foi de 11,38 \pm 2,43 anos, em que o valor mínimo correspondeu a dois machos com 7 anos de idade e o valor máximo a um macho de 17 anos de idade (Gráfico 4 e Tabela 5).

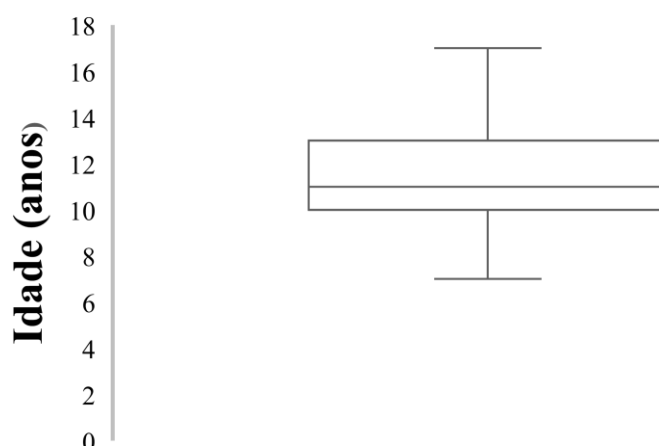
Em relação ao género e estado reprodutivo (Tabela 5), a amostra distribuiu-se da seguinte forma: 9 machos inteiros (38%; 9/24), 5 machos orquiectomizados (21%; 5/24), 6 fêmeas inteiras (25%; 6/24) e 4 fêmeas ovariectomizadas (17%; 4/24).

No tocante ao peso, este foi possível de avaliar em 22 animais, sendo a média de $26,74 \pm 12,42$, tendo os valores oscilado entre os 7,8 e os 52,5 kg.

Tabela 5 - Distribuição de canídeos (n=24) por raça, género e idade.

		Nº	FR (%) (n=24)
Raça	SRD	6	25
	Boxer	4	17
	Caniche	2	8
	Cane Corso	1	4
	Chow Chow	1	4
	Cocker Spaniel	1	4
	Golden Retriever	1	4
	Labrador	1	4
	Pastor Belga	1	4
	Pitbull Terrier	1	4
	Podengo português	1	4
	Rafeiro Alentejano	1	4
	Rough Collie	1	4
	Samoyedo	1	4
	Serra d'Aires	1	4
Género	Macho inteiro	9	38
	Fêmea inteira	6	25
	Macho orquiectomizado	5	21
	Fêmea ovariectomizada	4	17
Idade	> 10 anos	17	71
	≤ 10 anos	7	29

Gráfico 4 - Distribuição da variável idade da amostra populacional de canídeos (n=24).



3.2. Sinais clínicos

Verificou-se uma grande variedade de sinais clínicos na amostra estudada (Tabela 6). Dentro dos 24 animais estudados, 22 (92%; 22/24) manifestaram sinais clínicos compatíveis com a presença de um feocromocitoma, não se verificando esta situação apenas em dois cães (8%; 2/24). Num dos cães em questão, as manifestações clínicas restringiram-se a uma pododermatite e queilite dolorosas (4%; 1/24), enquanto no outro resultaram unicamente em hematúria persistente (4%; 1/24).

Os sinais clínicos mais frequentemente observados consistiram na fraqueza e na letargia (50%; 12/24). Já a anorexia foi registada em 38% (9/24) dos cães, a perda de peso em 25% (6/24) e a ansiedade/*pacing* em 13% (3/24). A nível cardiorespiratório observou-se em 46% (11/24) dos animais a presença de taquipneia/arfar, em 21% (5/24) a existência de dispneia e em 13% (3/24) a presença de tosse.

Do foro neuromuscular, sete animais apresentaram-se com ataxia (29%; 7/24), dois com tremores musculares (8%; 2/24), dois com paraparésia (8%; 2/24) e outros dois com convulsões (8%; 2/24). A paraparésia, foi atribuída, num dos animais (4%; 1/24), a um tromboembolismo aórtico, como consequência de um trombo tumoral pelo feocromocitoma e noutro a uma metastização do feocromocitoma na primeira vértebra lombar (L1). A presença de outros sinais do SNC foi constatada em 13% (3/24) dos animais tendo estes consistido em desorientação, *head pressing*, *head tilt* e nistagmos.

Constatou-se também a existência de sinais digestivos em 42% dos indivíduos (10/24), em que 25% (6/24) apresentaram vômito, 21% (5/24) apresentaram diarreia e 8% (2/24) apresentaram melena.

Tabela 6 - Sinais clínicos observados no estudo realizado.

Sinais clínicos	Nº	FR (%) (n=24)
Não-específicos		
Fraqueza	12	50
Letargia	12	50
Anorexia	9	38
Perda de peso	6	25
Ansiedade/ <i>pacing</i>	3	13
Neuromusculares		
Ataxia	7	29
Outros sinais SNC	3	13
Tremores musculares	2	8
Paraparésia	2	8
Convulsões	2	8
Cardiorespiratórios		
Taquipneia/arfar	11	46
Dispneia	5	21
Tosse	3	13
Gastrointestinais		
Vômito	6	25
Diarreia	5	21
Melena	2	8
Outros		
Dor articular	4	17
Distensão abdominal	4	17
Pu/Pd	3	13
Otite uni/bilateral	2	8
Cegueira	2	8
Pododermatite e queilite	1	4
Infeção cutânea generalizada	1	4
Edema dos membros posteriores	1	4
Tumefação cervical direita	1	4
Hematúria	1	4

A dor articular foi observada em 17% dos indivíduos (4/24), tendo resultado nestes, de um processo crônico, correspondendo a um caso de hiperostose disseminada (25%; 1/4), a dois de espondilose grave das vértebras lombares (50%; 2/4) e a um de artrose da articulação do carpo no membro anterior direito (25%; 1/4).

A distensão abdominal foi observada em quatro animais (17%; 4/24) tendo sido atribuída a um caso de um feocromocitoma de grandes dimensões (26x16 cm) (25%; 1/4), a um de hidrohemoperitoneu (200 ml) (25%; 1/4) e a outro de hiperadrenocorticismismo (25%; 1/4). No animal remanescente (25%; 1/4) não se encontrou informações suficientes, através da história clínica e do relatório de necrópsia, que pudessem justificar este sinal clínico.

A presença de poliúria e polidipsia foi registada em 13% dos indivíduos (3/24) tendo sido associada, em dois animais (67%; 2/3), à presença de cetoacidose diabética e à presença de síndrome hiperglicémica hiperosmolar e num animal (33%; 1/3) à presença de hiperadrenocorticismismo.

A duração dos sinais clínicos foi possível de averiguar em 18 animais, tendo variado entre duas horas a quatro anos. Destes 18 animais, 44% (8/18) apresentavam sinais clínicos há menos de uma semana, 28% (5/18) entre uma semana e seis meses, 5% (1/18) entre os seis meses e um ano e 22% (4/18) com mais de um ano de duração.

3.3. Exame físico

Ao exame físico, verificou-se a presença de taquipneia/arfar em 46% dos animais (11/24). A nível de alterações à auscultação, observou-se a existência de um sopro de grau V/VI em cinco animais (21%; 5/24) e de taquiarritmias também em cinco animais (21%; 5/24) (Gráfico 5).

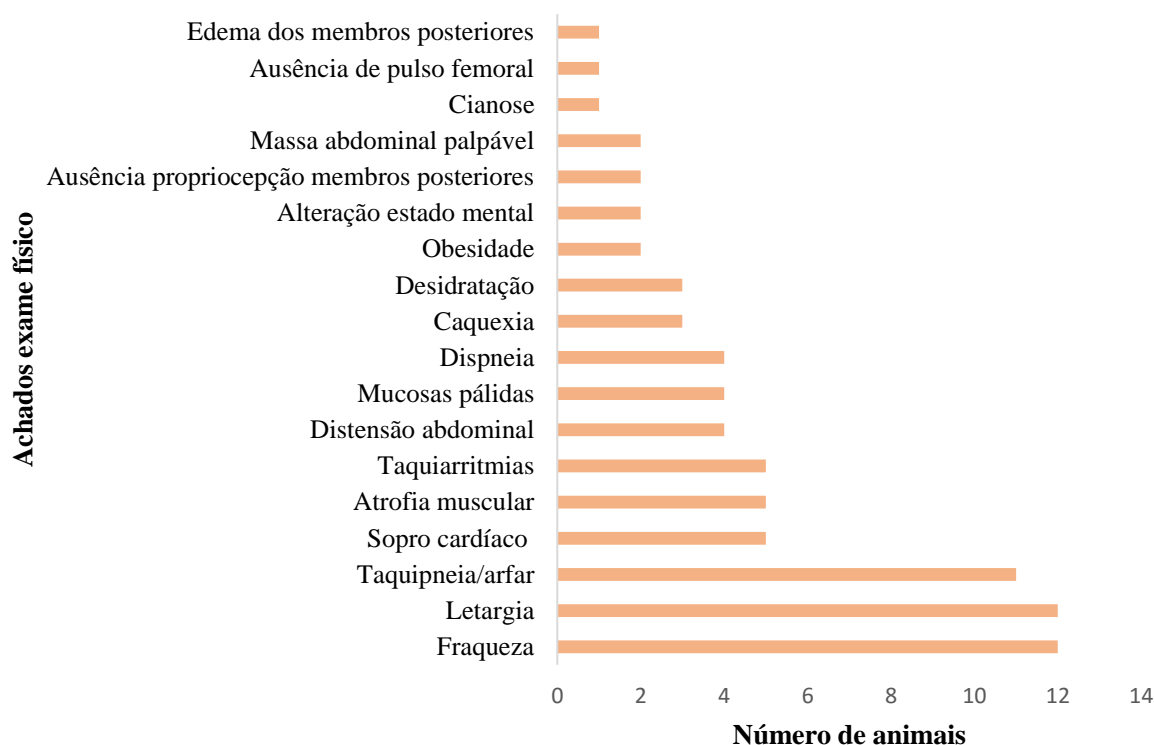
Dois dos cães (8%; 2/24) apresentavam ausência de propriocepção dos membros posteriores, sendo que um destes (50%; 1/2) apresentava concomitantemente ausência do reflexo flexor de retirada, de sensibilidade profunda e de pulso femoral.

Foi detetada atrofia muscular em 21% dos animais (5/24), caquexia em 13% (3/24) e obesidade em 8% (2/24). A distensão abdominal foi detetada em quatro cães (17%; 4/24), assim como a presença de mucosas pálidas e de dispneia (17%; 4/24).

Já a desidratação foi observada em 13% dos indivíduos (3/24). A presença de uma massa abdominal palpável foi descrita em dois animais (8%; 2/24) e a deteção de cianose apenas num animal (4%; 1/24).

A medição da pressão arterial apenas foi efetuada em três animais (13%; 3/24), através de um método oscilométrico, sendo que um deles se apresentava hipertenso (PAS=165 mmHg; PAD=105 mmHg) (33%; 1/3), um quase no limite superior da normotensão (PAS=150 mmHg; PAD=90) (33%; 1/3) e outro hipotenso (33%; 1/3).

Gráfico 5 - Achados no exame físico.



3.4. Exames complementares de diagnóstico

3.4.1. Hemograma

A realização de um hemograma foi apenas realizada em 10 dos 24 cães estudados. Os resultados obtidos estão presentes na Tabela 13 do Anexo 1. Todavia, para além destes 10 animais, três apresentaram alterações dos parâmetros hematológicos, embora estes não aparecessem discriminados na ficha clínica. Foi identificada anemia em 39% (5/13) dos animais. Em 40% destes (2/5), a anemia classificou-se como uma anemia não regenerativa ou pré-regenerativa, com um índice de produção de reticulócitos (IPR) <1 , mas na observação do esfregaço sanguíneo, observou-se anisocitose e policromasia. A trombocitopenia foi identificada num dos cães (8%; 1/13).

O hematócrito foi de $40,83 \pm 10,27\%$ e a contagem total de leucócitos foi de $12,91 \pm 6,09 \times 10^3/\mu\text{l}$. A presença de leucocitose com neutrofilia foi observada em três animais (23%; 3/13). A existência de leucopénia foi identificada também em três animais (23%; 3/13) devido a linfopénia.

3.4.2. Análises Bioquímicas

No que concerne às análises bioquímicas, os resultados obtidos encontram-se presentes na Tabela 14 do Anexo 1. Quanto a indicadores de avaliação hepática, estes foram avaliados em oito cães, sendo que a ALT se apresentou ligeiramente aumentada num destes (13%, 1/8). De

forma semelhante, a FAS também se apresentou aumentada num animal (13%, 1/8). A bilirrubina total apenas foi medida num cão, apresentando-se dentro dos parâmetros normais. A albumina e as proteínas totais (PT) foram analisadas em oito cães, tendo-se verificado a presença de hipoalbuminemia em três destes animais (38%, 3/8), sendo que num destes, não se encontrou o valor da albumina discriminado. A hipoproteïnemia foi observada também num destes animais (13%, 1/8). A realização de um proteinograma foi efetuada em quatro animais, sendo que a relação albuminas/globulinas apresentou-se ligeiramente baixa em apenas um cão (25%; 1/4).

Em relação a parâmetros de avaliação renal, estes foram avaliados em 10 animais, em que a creatinina e a ureia se encontravam aumentadas em 20% destes (2/10).

A glicemia foi avaliada em oito animais, sendo que dois cães exibiram hiperglicemia (25%, 2/8). Um dos animais apresentou hipercolesterolemia (50%; 1/2), enquanto outro apresentou hipercalcemia (25%; 1/4).

3.4.3. Ionograma

A realização de um ionograma foi efetuada em sete animais, encontrando-se presente na Tabela 15 do Anexo 2. Foi observada a presença de hipoclorémia em 29% dos animais (2/8) e de hiponatremia em 15% (1/7).

3.4.4. Urina tipo II

A urina tipo II foi realizada em apenas quatro animais. Os resultados encontram-se na Tabela 16 do Anexo 2.

Os resultados da medição do pH e da densidade urinária obtiveram uma média de $7 \pm 1,47$ e de $1,014 \pm 0,018$, respetivamente. Dois cães (50%, 2/4) apresentaram-se com hipostenúria ($DU < 1,007$), um com isostenúria ($DU = 1,015$) (25%; 1/4) e outro com hiperstenúria ($DU > 1,015$) (25%; 1/4). Foi possível verificar a presença de proteinúria em 75% dos animais (3/4), de glicosúria em 50% (2/4), de cetonúria em 25% (1/4) e de hematúria também em 25% (1/4).

3.4.5. Exames imagiológicos

Os exames imagiológicos realizados encontram-se descritos na Tabela 7.

A radiografia foi efetuada em nove animais, tendo incluído radiografias abdominais em quatro cães e radiografias torácicas em sete cães, todas em plano latero-lateral.

A nível das radiografias abdominais, estas apresentaram-se sem alterações em três indivíduos, tendo sido possível, apenas num animal (25%; 1/4), a observação de uma massa com origem desconhecida. Todas as radiografias torácicas apresentaram-se sem alterações, estando presente, em apenas um cão (14%; 1/7), alterações associadas à idade avançada, como a presença de padrão brônquico.

A ecografia abdominal foi o método imagiológico mais utilizado, tendo sido executada em 10 animais. Foi possível observar a presença de uma massa adrenal em 60% dos cães (6/10) e de uma massa renal em 10% (1/10). De entre os 10 animais sujeitos a ecografia abdominal, 50% (5/10) apresentavam um trombo tumoral no interior da aorta ou veia cava caudal (identificado na necrópsia), sendo que este apenas foi identificado no interior da artéria aorta de um animal (20%; 1/5).

Tabela 7 - Frequências relativas dos exames imagiológicos realizados.

Método imagiológico	Nº	FR (%)
Ecografia abdominal	10	42
Radiografia tórax	7	29
TAC	5	21
Radiografia abdominal	4	17
Ecocardiografia	1	4

A ecocardiografia apenas foi efetuada num animal, tendo sido possível a observação de regurgitação a nível da válvula mitral e da válvula tricúspide, com dilatação do ventrículo esquerdo, assim como a presença de um trombo tumoral no interior da veia cava. Este trombo foi posteriormente confirmado na necrópsia, estando diretamente ligado à glândula adrenal direita.

A TAC foi executada em cinco animais, sendo que foram detetadas alterações em quatro destes (80%; 4/5). Foi possível a observação de uma massa adrenal em apenas um cão (20%; 1/5), não existindo nesta situação mais alterações. Também se observou, em dois dos canídeos avaliados (40%; 2/5), uma massa abdominal volumosa com possível origem hepática, num, e a presença de uma massa a nível do hilo do rim direito, noutro. Ambas estas massas consistiam em feocromocitomas. Num terceiro animal (20%; 1/5), detetou-se uma lesão osteolítica a nível da vértebra L1, consistindo numa metástase de um feocromocitoma.

3.5. Anatomopatologia

O diagnóstico histopatológico resultou da análise das glândulas adrenais alteradas provenientes das necrópsias de 22 animais (92%; 22/24). A exceção prendeu-se em dois cães (8%; 2/24), em que as amostras foram provenientes de uma nefrectomia e de uma adrenalectomia. O animal sujeito à adrenalectomia foi também submetido a necrópsia.

Desta forma, os resultados anatomopatológicos referentes às necrópsias foram avaliados em 23 animais, sendo que no animal em que se realizou a nefrectomia, apenas se obteve informação relativa à localização, dimensão e características invasivas do tumor.

A tentativa de sumarizar as características macroscópicas dos feocromocitomas analisados foi infrutuosa devido à grande variabilidade descrita nos relatórios de exame necróptico.

Já a nível microscópico, as lesões observadas consistiram, essencialmente, numa proliferação neoplásica de células de pequena dimensão, de aparência vacuolizada, dispostas em toalha contínua, de perfil irregular e citoplasma acidófilo, finamente granulomatoso, organizadas em lóbulos separados por trabéculas muito finas de estroma delicado. Ocasionalmente identificaram-se células gigantes multinucleadas ou macronucleadas e à periferia, a presença de pigmento hemático, tanto hemossiderina como hematoidina.

Dos 24 animais, 50% apresentavam um feocromocitoma na adrenal direita (12/24), 46% na adrenal esquerda (11/24) e 4% a nível bilateral (1/24), como se pode observar na Tabela 8.

Tabela 8 - Dados relativos à localização, invasão e metastização dos feocromocitomas no presente estudo.

		Nº	FR (%)
Localização (n=24)	Adrenal direita	12	50
	Adrenal esquerda	11	46
	Bilateral	1	4
Invasão (n=11)	Veia cava caudal	5	46
	Aorta	3	27
	Outros vasos	2	18
	Localmente	1	9
Metastização (n=4)	Linfonodos	2	50
	Pulmões	1	25
	Canal vertebral	1	25

Dos 24 cães analisados, 54% (13/24) apresentavam um feocromocitoma maligno de acordo com a classificação proposta neste estudo.

A invasão local pelo tumor (incluindo invasão vascular) foi observada em 46% dos indivíduos (11/24), sendo que se apresentava ao nível da veia cava caudal em 46% destes animais (5/11), ao nível da aorta em 27% (3/11) e ao nível de outros vasos em 18% (2/11). A invasão local do tumor, sem invasão vascular, apenas foi observada num animal (9%; 1/11) (Tabela 8).

A presença de metástases foi possível de averiguar em quatro cães (17%; 4/24), em que 75% destes apresentavam metastização à distância (3/4) e 25% a nível regional (linfonodos ilíacos) (1/4). A metastização à distância foi observada nos pulmões (25%; 1/4), na vértebra L1 (25%; 1/4) e no linfonodo cervical direito (25%; 1/4) (Tabela 8).

Com base nestas informações, foi efetuado o estadiamento deste tumor (Tabela 9).

Tabela 9 - Estadiamento do feocromocitoma.

Estadiamento	Nº	FR (%)
T1N0M0	11	46
T2N0M0	1	4
T3N0M0	8	33
T1N0M1	2	8
T3N0M1	2	8

A dimensão do tumor apenas foi possível de avaliar em 18 animais (Tabela 10), sendo que a maioria apresentava um feocromocitoma com dimensões superiores a 2,5 cm (56%; 10/18). Identificaram-se feocromocitomas de pequena dimensão em oito animais (44%; 8/18), de média dimensão em quatro animais (22%; 4/18) e de grande dimensão em seis animais (33%; 6/18). A média foi de $4,67 \pm 5,71$, tendo os valores oscilado entre os 0,8 e os 26 cm de diâmetro no eixo maior.

Tabela 10 - Divisão dos feocromocitomas de acordo com a sua dimensão.

Dimensão do tumor	Nº	FR (%) (n=18)
Pequeno ($\leq 2,5$ cm)	8	44
Médio (2,6-4,9 cm)	4	22
Grande ($\geq 5,0$ cm)	6	33

Dos 24 cães, 42% (10/24) apresentavam, simultaneamente, outro tipo de tumores de outros tecidos. O leydigoma foi o tumor mais representativo (40%; 4/10), seguido do hemangioossarcoma (20%; 2/10). O hemangioossarcoma localizava-se num dos cães no miocárdio e noutro no baço. Constatou-se também a presença de: adenocarcinoma da tonsila direita, carcinoma da tiróide, condrosteossarcoma das vértebras torácicas, hepatocarcinoma, mastocitoma cutâneo, neurofibrossarcoma do plexo braquial, osteossarcoma mamário, quemodectoma, sertolinoma e adenoma adrenocortical (10%; 1/10). A presença de mais do que um destes tumores, em simultâneo, no mesmo animal foi reportada em 50% destes canídeos (5/10).

3.6. Doenças concomitantes

Dos 24 cães analisados, 63% (15/24) apresentavam doenças concomitantes (Tabela 11), diagnosticadas *ante mortem*, sendo que 47% desses animais (7/15) apresentavam duas destas doenças de forma simultânea. Neste contexto, 27% destes animais apresentavam doença

articular degenerativa (4/15) e 20% apresentavam hipotireoidismo (3/15). De igual forma, 20% dos animais foram diagnosticados com insuficiência cardíaca (3/15) e outros 20% com insuficiência hepática (3/15).

Por outro lado, 13% dos animais foram diagnosticados com insuficiência renal (2/15) e outros 13% com alterações dermatológicas crônicas (pododermatite/queilite e infecção cutânea generalizada) (2/15). Um dos cães apresentava hiperadrenocorticismismo (7%; 1/15), enquanto outro apresentava leishmaniose (7%, 1/15). Foi também diagnosticado um animal com a presença de epilepsia (7%, 1/15), um com cetoacidose diabética (7%, 1/15), um com síndrome hiperglicêmica hiperosmolar (7%, 1/15) e outro com doença inflamatória intestinal (IBD, *inflammatory bowel disease*) (7%, 1/15).

Tabela 11 - Presença de doenças concomitantes nos animais avaliados no presente estudo.

Doenças concomitantes	Nº	FR (%) n=15
Doença articular degenerativa	4	27
Hipotireoidismo	3	20
Insuficiência cardíaca	3	20
Insuficiência hepática	3	20
Insuficiência renal	2	13
Alterações dermatológicas crônicas	2	13
Hiperadrenocorticismismo	1	7
Leishmaniose	1	7
Cetoacidose diabética	1	7
Síndrome hiperglicêmica hiperosmolar	1	7
IBD	1	7
Epilepsia	1	7

3.7. Tratamento e prognóstico

Em apenas 2 animais (8%; 2/24) se considerou a presença de um feocromocitoma *ante mortem*, devido à descoberta de uma massa adrenal acidental durante a ecografia abdominal. Num dos animais procedeu-se a uma adrenalectomia, tendo este sido submetido a eutanásia 96 horas após a cirurgia, devido a complicações pós-cirúrgicas. No outro animal, não se efetuou qualquer tipo de tratamento, tendo-se optado pela eutanásia devido à deterioração do estado clínico.

A causa da morte foi passível de avaliar em 23 animais, sendo que se deveu à prática de eutanásia em 65% dos cães (15/23) e à morte natural em 35% (8/23). Nestes últimos, a presença de um feocromocitoma pareceu justificar a morte em seis dos oito cães (75%; 6/8). A exceção

preendeu-se em dois animais (25%; 2/8), em que um deles faleceu como consequência de um processo de septicémia e outro devido a um processo de cetoacidose diabética.

4. Discussão

Este estudo, de carácter retrospectivo e prospetivo, descreve detalhadamente a situação clínica de cães com a presença de feocromocitomas. A grande maioria dos sinais clínicos e dos resultados encontrados no exame físico, análises sanguíneas, exames imagiológicos e anatomopatologia foram semelhantes aos já descritos previamente em outros estudos de cães com a presença de feocromocitoma.

4.1. Caracterização da amostra

O presente estudo sugere que a presença de feocromocitomas se encontra associada a cães de idade média a avançada, com uma média de 11 anos de idade (entre os 7 e os 17 anos). Estes dados corroboram o que tem vindo a ser descrito (Barthez *et al.*, 1997; Gilson *et al.*, 1994; Herrera *et al.*, 2008; Reusch, 2015), na medida em que este tumor é normalmente descrito em cães com uma idade média de 10 a 11 anos (intervalo de idades de 1 aos 18 anos).

Apesar de não existirem evidências que apontem para uma predisposição de género, o estudo presente aponta que os cães machos são os mais afetados. Resultados equiparáveis foram descritos num estudo realizado por Herrera *et al.* (2008). Segundo Reusch (2015), a esterilização não parece ter influência, visto que são afetados tanto cães esterilizados como cães inteiros, facto que foi confirmado neste estudo, tendo-se verificando, todavia, que os cães inteiros (machos e fêmeas) foram os mais afetados.

Apesar de alguns autores apontarem algumas raças como mais predispostas (Capen, 2002; McNiel & Husbands, 2005; Melian, 2012), esta predisposição parece refletir a popularidade das mesmas (Reusch, 2015). Contudo, Capen (2002) indica a raça Boxer como a mais predisposta de todas as raças. Neste estudo, foram analisados animais de 14 raças distintas, sendo a raça Boxer a mais representativa (17%; 4/24). Assumimos também que estes dados sejam reflexo da sua popularidade em Portugal, visto que nos últimos 10 anos (2005-2015), a raça Boxer tem constado nas posições cimeiras dos registos individuais por raça do Clube Português de Canicultura (2015). A dimensão corporal também parece ser um fator variável (Herrera & Nelson, 2010). No estudo por nós realizado registou-se uma maior frequência em cães de grande porte, com uma média de peso de 27 kg, o que pode ser justificado pela presença maioritária de animais de raças de grande porte.

4.2. Sinais clínicos e exame físico

Os sinais clínicos e os achados no exame físico relatados neste trabalho são concordantes com o descrito na bibliografia da temática em epígrafe (Barthez *et al.*, 1997; Gilson *et al.*, 1994;

Maher & McNiel, 1997; Reusch, 2015). Constatou-se a existência de uma panóplia de sinais clínicos, maioritariamente de natureza não-específica e ainda neuromuscular e respiratória.

Dos animais em estudo, a grande maioria manifestou sinais clínicos compatíveis com a presença de um feocromocitoma, não se verificando esta situação apenas em dois dos canídeos (8%; 2/24) facto que aparentemente contrasta com o que tem vindo a ser descrito na literatura, em que cerca de 50% dos cães permanecem assintomáticos (Gilson *et al.*, 1994; Barthez *et al.*, 1997; Loste *et al.*, 2013). No entanto, é importante salientar que não existe uma evidência clara de que todos os sinais clínicos estejam relacionados com a presença de um feocromocitoma, visto que 63% dos cães envolvidos (15/24), no presente estudo, apresentaram doenças concomitantes e 42% neoplasias de outros tecidos (10/24). Porém, segundo um estudo mais recente, a frequência de cães assintomáticos, com feocromocitoma e, sem a presença de outras doenças concomitantes, centrou-se nos 10% (4/40) (Reusch, 2015).

É relevante referir que em 25% (6/24) dos cães analisados, a manifestação de sinais clínicos surgiu apenas após um procedimento cirúrgico, com recurso a anestesia geral, sendo que existia total desconhecimento da presença deste tumor em cinco destes seis animais (83%; 5/6).

Neste estudo, os sinais clínicos mais observados consistiram na fraqueza generalizada e na letargia (50%, 12/24), o que está de acordo com alguns estudos anteriores (Gilson *et al.*, 1994; Barthez *et al.*, 1997). Estes dois sinais clínicos podem ser difíceis de avaliar em medicina veterinária, tornando-se complexo perceber a origem da presença de fraqueza/letargia nestes animais, podendo esta ser causada por inúmeras causas. No entanto, é possível constatar que se verificou a presença de letargia/fraqueza em três cães com a presença concomitante de hipotireoidismo, podendo esta doença ter sido a responsável por esta manifestação clínica. Também, em quatro cães, a presença de dor articular pode ter contribuído para este quadro. Nos restantes animais, a presença do feocromocitoma parece ter contribuído para a manifestação de fraqueza/letargia, através de vários mecanismos como: anemia; alterações cardíacas, renais, neurológicas e respiratórias; dor abdominal, atrofia muscular e caquexia. É importante salientar que a maioria dos animais apresentavam idade avançada (média de 11 anos), o que também pode contribuir para a manifestação destes sinais clínicos.

A observação de taquipneia/arfar também foi frequente, tendo-se verificado em 46% dos cães analisados (11/24). Este valor é ligeiramente superior ao que foi descrito por Herrera e Nelson (2010) e Reusch (2015), em que estes sinais clínicos variaram entre 11% e 30%, respetivamente. Embora o arfar possa consistir numa resposta termorreguladora normal no cão, pode-se ter devido nestes animais a: ansiedade; dor; insuficiência cardíaca; doenças endócrinas (como diabetes *mellitus* complicada, hipotireoidismo e hiperadrenocorticismo); e hipertensão (Forney, 2010).

Neste estudo, a presença de dispneia foi observada em 21% (5/24) dos cães, sendo que a frequência deste sinal clínico variou entre 5 a 19% em estudos anteriores (Barthez *et al.*, 1997; Gilson *et al.*, 1994; Reusch, 2015). Em três dos cães analisados, a presença do feocromocitoma foi responsável pela manifestação deste sinal clínico, devendo-se, num dos casos, à existência de metástases pulmonares e noutro à presença de hidrohemotórax, com edema e congestão pulmonar, provavelmente consequentes à hipertensão arterial. No canídeo remanescente, deveu-se à presença de tromboembolismo pulmonar, que ocorreu presumivelmente como consequência da invasão da veia cava caudal, através de um trombo aderente ao tumor ou através de um trombo tumoral. Nos restantes dois canídeos que apresentaram dispneia, a causa da mesma foi associada a uma broncopneumonia num deles, enquanto no outro não se encontrou uma explicação óbvia.

A presença de tosse foi registada em 13% dos animais (3/24), o que está de acordo com o intervalo de valores (9 a 19%) observado noutros estudos (Barthez *et al.*, 1997; Gilson *et al.*, 1994; Reusch, 2015). Esta encontrou-se em associação com a dispneia, em 67% dos canídeos afetados por tosse (2/3). O canídeo remanescente (33%, 1/3) apresentava-se com uma tosse seca, não devendo esta estar associada à presença de um feocromocitoma.

A anorexia e a perda de peso consistiram em sinais clínicos não-específicos que ocorreram em 38% (9/24) e 25% (6/24) dos cães analisados, respetivamente. Não parece haver uma uniformidade da frequência destes sinais clínicos em estudos anteriores, ocorrendo variações entre 7 a 31% (Barthez *et al.*, 1997; Gilson *et al.*, 1994; Herrera & Nelson, 2010; Reusch, 2015). Nos animais em estudo, a perda de peso pode ter sido causada por inúmeros fatores, tais como, a presença do próprio feocromocitoma, alterações cardíacas graves, como cardiomiopatia dilatada, diabetes *mellitus*, doença renal crónica e IBD. A perda de peso também pode ser explicada pela própria anorexia, visto que esta alteração se encontrou em simultâneo em quatro dos seis cães. É importante salientar, que apesar de se ter verificado perda de peso em seis animais, apenas três destes se encontravam caquéticos ao exame físico.

A nível neuromuscular, 29% dos animais (7/24) apresentaram ataxia. De acordo com o trabalho de compilação de estudos anteriores, elaborado por Reusch (2015), envolvendo 105 cães com feocromocitoma, a frequência de ataxia foi de 6%. No presente trabalho, registou-se um valor superior, podendo-se justificar este valor pela presença concomitante de alterações articulares em quatro (57%; 4/7) dos sete animais. Parece também ter sido consequência de um neurofibrossarcoma num canídeo. Já em outros dois animais, a ataxia, provavelmente deveu-se à presença do feocromocitoma, sendo que num deles, foi consequente à presença de metástases deste tumor na vértebra L1.

A manifestação de convulsões foi observada em 8% dos indivíduos (2/24), sendo que valores idênticos (8%) foram relatados por Barthez *et al.* (1997) e Gilson *et al.* (1994). Um destes animais apresentava de forma simultânea hiperadrenocorticismo, todavia, não foi encontrado nenhum tumor hipofisário durante a necrópsia, tendo-se apenas verificado a presença de focos de desmielinização da substância branca do encéfalo, sendo que, uma causa hipotética para estes achados pode consistir na isquemia cerebral como consequência da hipertensão (Kelley, 2006). A presença de outros sinais do SNC, como desorientação, *head pressing*, *head tilt* e nistagmos, foi constatada em 13% (3/24) dos cães analisados, mas num estudo retrospectivo de 50 cães, foram obtidos valores inferiores (8%) (Gilson *et al.*, 1994). Mais uma vez, estes sinais clínicos poderão ter sido uma consequência de hemorragia cerebrovascular, pela hipertensão sistêmica (Maher & McNiel, 1997).

A paraparésia também foi observada em 8% (2/24) dos animais, existindo resultados análogos em estudos anteriores (8 a 10%) (Gilson *et al.*, 1994; Reusch, 2015) tendo sido uma consequência, em ambos, da presença do feocromocitoma. Assim, num dos animais, foi explicada pela neuromiopia isquêmica, resultante de um tromboembolismo aórtico, como consequência de um trombo tumoral pelo feocromocitoma e noutro, pela metastização do feocromocitoma na vértebra L1. O tromboembolismo aórtico, com neuromiopia isquêmica, é pouco frequente em situações de feocromocitoma, tendo sido descrito em alguns estudos (Gilson *et al.*, 1994; Santamarina *et al.*, 2003 Marcasso *et al.*, 2001).

A manifestação de vômito é um sinal comumente descrito na bibliografia, com uma frequência a variar entre 23 e 24% (Barthez *et al.*, 1997; Reusch, 2015), estando estes resultados em concordância com os presentes no nosso estudo (25%, 6/24). Em dois dos cães, os episódios de vômito podem-se ter devido à presença concomitante de insuficiência renal crônica, enquanto noutro cão pode-se ter devido à presença de IBD. É possível supor que o vômito noutros dois canídeos tenha sido consequente ao efeito de massa do feocromocitoma, visto estes apresentarem feocromocitomas de grandes dimensões (>5 cm). Já a diarreia apresenta uma frequência menor, rondando os 21% (5/24), mas com um valor superior ao estudado por Reusch (2015) (1%-10%). Este sinal pode ser explicado em três dos cinco animais pela presença concomitante de outras doenças, como hiperadrenocorticismo, IBD e síndrome hiperglicêmica hiperosmolar. A melena foi observada em 8% dos animais (2/24), não havendo registos da sua frequência em estudos anteriores. Todavia, poderá ser explicada num dos canídeos pela presença de hemorragia gastrointestinal consequente a urémia aguda. Noutro indivíduo poderá ser explicada pela grave necrose pancreática observada na necrópsia. Curiosamente, nenhum dos animais revelou a presença de sinais clínicos sugestivos de obstipação, sinal observado em

medicina humana, e, anteriormente, em quatro cães (Gilson *et al.*, 1994; Manger & Gifford, 2002).

A poliúria e polidipsia foram observadas em 13% dos indivíduos (3/24) sendo que valores semelhantes (12%) foram observados num estudo realizado por Gilson *et al.* (1994). Todavia, existem outros estudos em que esta frequência foi inferior, com um valor de 3% (Herrera & Nelson, 2010) e superior, com um valor de 29% segundo Barthez *et al.* (1997) e 25% segundo Reusch (2015). É de salientar que neste último estudo, nenhum dos 40 cães apresentava doenças concomitantes. O mesmo não se pode aplicar ao trabalho presente, em que a poliúria e polidipsia, podem ser justificadas pela presença de doenças concomitantes associadas a esta manifestação clínica, como é o caso do hiperadrenocorticism, cetoacidose diabética e síndrome hiperglicémica hiperomolar.

A distensão abdominal foi evidenciada em 17% dos animais (4/24), tendo sido atribuída a um caso de um feocromocitoma de grandes dimensões (26x16 cm), a um de hidrohemo-peritôneo (200 ml) e a outro de hiperadrenocorticism, sendo que no animal remanescente não se encontrou justificação para tal. No entanto, este último apresentava-se com um quadro de tromboembolismo aórtico, em que a distensão abdominal pode ser, hipoteticamente, justificada pela organomegália, devido à congestão resultante. O hidrohemo-peritôneo pode ter ocorrido como resultado da rutura ou de uma hemorragia espontânea do feocromocitoma (Gullà *et al.*, 2000). A presença de uma massa abdominal palpável foi registada em 8% dos animais (2/24), existindo valores inferiores (4-5%) em estudos anteriores (Barthez *et al.*, 1997; Gilson *et al.*, 1994; Reusch, 2015). Tal pode ser explicado pelo facto de 25% (6/18) dos animais avaliados apresentarem uma massa com dimensões superiores a 5 cm, apesar de esta só ter sido palpável em dois destes (33%; 2/6).

Embora transitório, foi também observada a presença de edema do membro posterior esquerdo num indivíduo (4%). Este achado encontra-se descrito em trabalhos anteriores (Abel, Harken, Tyler & Pierce, 1967; Guillaumot *et al.*, 2012), estando relatada uma frequência de 5% em cães com feocromocitoma (Reusch, 2015). Este sinal clínico encontra-se associado a trombose, invasão ou compressão da veia cava caudal pelo tumor, com consequente comprometimento do retorno venoso (Guillaumot *et al.*, 2012). Porém, o indivíduo em questão apresentava um feocromocitoma na adrenal direita e sem qualquer tipo de invasão vascular. No entanto, como se tratou de um sinal clínico transitório, poderá ter ocorrido a formação de um trombo, com posterior resolução espontânea.

A hematúria foi observada apenas numa cadela (4%) ocorrendo de forma persistente e traduzindo-se no único sinal clínico apresentado. Este animal não apresentava doenças ou tumores concomitantes. A nível anatomopatológico observou-se a presença de um

feocromocitoma inserido no bacinete renal. Tanto quanto sabemos, a presença de hematúria não se encontra descrita em cães com feocromocitoma. Não obstante, em medicina humana, esta apresentação está associada à presença de feocromocitomas extra-adrenais, mais precisamente na bexiga, sendo este fenómeno bastante raro (Vyas *et al.*, 2011). Neste caso, em particular, a hematúria poderá ser explicada pela invasão do feocromocitoma do bacinete renal, com focos frequentes de hemorragia.

A cegueira bilateral foi identificada em 8% dos animais (2/24). Num dos casos deveu-se a uma queratite seca e noutro, como resultado do quadro convulsivo que apresentava, devido provavelmente a lesões oculares ou neurológicas. A perda de visão nestes animais não ocorreu de forma aguda, como é característico dos feocromocitomas, por retinopatia hipertensiva com cegueira súbita associada (Maher & McNiel, 1997). Segundo um estudo realizado por Reusch (2015), em 40 cães com feocromocitoma, sem a presença de doenças concomitantes, a cegueira súbita foi observada em 8% dos animais.

A presença de taquiarritmias foi observada em 21% dos cães (5/24), apenas através da auscultação cardíaca. Segundo estudos anteriores, a presença de taquiarritmias apresentou uma frequência de 15 a 43% (Gilson *et al.*, 1994; Barthez *et al.*, 1997; Edmondson *et al.*, 2015; Reusch, 2015), consistindo em taquicardias supraventriculares, contrações ventriculares e atriais prematuras e bloqueios atrioventriculares. Um dos animais (4%; 1/24) apresentava concomitantemente um quemodectoma, sendo este, provavelmente, o responsável pela arritmia observada. A presença de quemodectomas em simultâneo com feocromocitomas foi referida num estudo de Gilson *et al.* (1994), apresentando uma frequência de 12% (3/25). Todos os cães com taquiarritmias apresentavam alterações a nível cardíaco, observando-se a presença de endocardiose da válvula mitral/tricúspide, na necrópsia, em todos os animais (100%; 5/5) e a hipertrofia do ventrículo esquerdo em apenas dois (40%; 2/5). A auscultação cardíaca também permitiu aferir a presença de sopros cardíacos em cinco indivíduos, todos de grau V/VI (21%; 5/24), sendo que todos eles (100%; 5/5) apresentavam também endocardiose da válvula mitral/tricúspide, em que 40% (2/5) exibiam concomitantemente hipertrofia do ventrículo esquerdo. Apesar de apenas se ter detetado um sopro cardíaco em cinco indivíduos (21%; 5/24), a endocardiose da válvula mitral/tricúspide foi registada em 46% dos 24 canídeos avaliados (11/24). Já a hipertrofia do ventrículo esquerdo foi registada em 17% (4/24) dos animais. Segundo um estudo realizado por Edmondson *et al.* (2015), dos 62 canídeos com diagnóstico histopatológico de feocromocitoma, apenas 15% (9/62) apresentavam alterações cardiovasculares, sendo a hipertrofia do ventrículo esquerdo um achado comum observado nos quatro cães (45%, 4/9) avaliados ecocardiograficamente. A hipertensão sistémica, causada pelo excesso de catecolaminas, normalmente é a responsável pelo desenvolvimento da hipertrofia

ventricular esquerda (McNiel & Husbands, 2005). O efeito tóxico das catecolaminas também pode contribuir para o desenvolvimento de uma cardiomiopatia induzida por catecolaminas, com consequente apresentação de arritmias (Mak & Allen, 2013). No presente estudo, as alterações cardiovasculares observadas, podem não se encontrar associadas à presença de um feocromocitoma visto que não foram efetuadas medições de catecolaminas plasmáticas/urinárias em nenhum dos animais e a medição da pressão arterial apenas foi efetuada num canídeo com alterações cardiovasculares, sendo que o mesmo se apresentava no limite superior da normotensão (PAS=150 mmHg, PAD=90 mmHg).

A medição da pressão arterial apenas foi efetuada em 13% dos animais (3/24) o que reflete a monitorização deficitária desta na prática clínica rotineira dos animais de companhia. Apenas um animal se apresentava hipertenso (PAS=165 mmHg; PAD=105), podendo a hipertensão ser justificada pela presença concomitante de hiperadrenocorticismismo. A hipertensão é o sinal clínico mais frequente em humanos com feocromocitomas (Feldman, 1989). Todavia, a sua prevalência em cães varia entre 25% e 86%, podendo esta discrepância ser explicada pela monitorização deficitária, anteriormente referida, e pela natureza paroxística da hipertensão (Maher & McNiel, 1997; McNiel & Husbands, 2005). Desta forma, apesar da maioria dos sinais clínicos poderem serem uma consequência da hipertensão sistémica (Loste *et al.*, 2013), não nos foi possível fazer essa associação no presente estudo, devido à existência de inúmeras doenças concomitantes e ao desconhecimento do valor da pressão arterial na grande maioria dos animais avaliados (88%; 21/24). A determinação da pressão arterial é indicada em qualquer cão com suspeita de feocromocitoma, e a demonstração de hipertensão suporta este diagnóstico (Marcasso *et al.*, 2011). Também se verificou a presença de hipotensão num dos indivíduos analisados, podendo esta ter sido consequente à invasão da veia cava caudal pelo feocromocitoma, com consecutiva diminuição do débito cardíaco.

4.3. Parâmetros laboratoriais

Os valores do hemograma, das análises bioquímicas e da urianálise foram inespecíficos, à semelhança do anteriormente relatado em cães com feocromocitomas (Maher & McNiel, 1997; Reusch, 2015).

A anemia foi constatada em 39% (5/13) dos animais em estudo, consistindo num dado relativamente comum em cães com feocromocitomas, sendo que a sua frequência em estudos anteriores apresenta uma variação entre 15% a 60% (Barthez *et al.*, 1997; Gilson *et al.*, 1994). Num dos casos (20%; 1/5), a anemia deveu-se à presença de um hemangiossarcoma esplénico, tendo sido necessário o recurso a uma transfusão sanguínea. Noutro canídeo (20%; 1/5) muito provavelmente, foi secundária a uma hemorragia gastrointestinal (apresentação simultânea de melena), hipoteticamente consequente a necrose pancreática. Nos restantes animais (60%; 3/5)

a anemia poderá ter-se devido à presença de um feocromocitoma, sendo que em dois destes (67%; 2/3), a anemia pode ser explicada pela insuficiência hepática, como resultado da extensa invasão da veia cava caudal, na transição para a veia porta.

A trombocitopenia foi observada em apenas um animal (8%; 1/13), devendo-se, muito provavelmente, à presença simultânea de um hemangiossarcoma esplênico. No entanto, esta alteração já foi relatada num estudo anterior, com uma frequência de 8% (8/100), sendo que os animais analisados não apresentavam doenças neoplásicas endócrinas concomitantes (Reusch, 2015).

A presença de leucocitose foi observada em 23% dos cães (3/13), devido a neutrofilia, sendo que em estudos anteriores, a presença de neutrofilia obteve uma variação de 25% a 40% (Barthez *et al.*, 1997; Gilson *et al.*, 1994). Apesar de um destes animais (33%; 1/3) apresentar uma otite bilateral purulenta, a leucocitose provavelmente deveu-se, nos três animais, a uma diminuição da migração dos neutrófilos para os tecidos, induzida pelas catecolaminas, ou devido a necrose e inflamação provocadas pelo tumor (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001; Santamarina *et al.*, 2003). A leucopénia foi, no total, identificada em 23% dos animais (3/13), caracterizando-se por uma linfopénia em todos eles. A presença de linfopénia já foi descrita num estudo anterior, com uma frequência de 47% (22/47), sendo que a explicação encontrada pelos autores centrou-se na presença de um leucograma de stresse, podendo este último também explicar a linfopénia encontrada no presente trabalho (Barthez *et al.*, 1997).

A nível das análises bioquímicas, detetou-se um aumento ligeiro da ALT em 13% dos animais analisados (1/8). De forma similar, a FAS também se encontrou aumentada em 13% destes (1/8). Estes valores encontram-se dentro do intervalo de 10% a 61% descrito em trabalhos anteriores (Barthez *et al.*, 1997; Gilson *et al.*, 1994; Reusch, 2015). Não é possível associar estas alterações à presença de um feocromocitoma, visto que um dos animais apresentava concomitantemente diabetes *mellitus*, e outro, tumores de outros tecidos (osteossarcoma mamário e hemangiossarcoma cardíaco). A hipercolesterolemia foi reportada em apenas um animal (50%; 1/2), sendo um achado frequente em estudos anteriores, com uma frequência entre 23% a 28% (Barthez *et al.*, 1997; Gilson *et al.*, 1994; Reusch, 2015). Todavia, o animal em questão apresentava simultaneamente hipotireoidismo, podendo esta doença endócrina contribuir para esta alteração.

Verificou-se a presença de hipoalbuminémia em 38% dos animais (3/8), sendo que a presença desta alteração foi descrita anteriormente por Barthez *et al.* (1997) e por Reusch (2015) com uma frequência de 21% e 46%, respetivamente. A hipoalbuminémia pode ser justificada num dos canídeos (33%; 1/3) pela insuficiência hepática consequente das alterações do fluxo sanguíneo a este órgão, pela existência concomitante de um volumoso trombo presente na veia

cava caudal na transição para a veia porta. Este animal apresentava de forma simultânea hipoproteinemia, podendo esta ser explicada pelas razões mencionadas anteriormente. Não se efetuou neste animal a medição de parâmetros de lesão hepática, como a ALT e a FAS. Noutro dos canídeos analisados (33%; 1/3) a hipoalbuminemia pode ser explicada, hipoteticamente, pela presença de necrose difusa pancreática (Steiner, 2010). No canídeo remanescente (33%; 1/3), a hipoalbuminemia pode ser justificada pela existência de uma glomerulonefrite, consequente à presença de leishmaniose.

A azotemia foi encontrada em 20% dos animais (2/10), devendo-se, num dos canídeos, a glomerulonefrite secundária a leishmaniose e, noutro, a desidratação grave como consequência de síndrome hiperglicémica hiperosmolar. Apesar de não ser possível associar estas alterações renais à presença do feocromocitoma, estas têm vindo a ser reportadas em estudos anteriores (21 a 28% dos animais). Ao que parece, esta alteração é consequente à hipovolémia e/ou isquémia renal causadas por vasoconstrição induzida pelas catecolaminas (Barthez *et al.*, 1997; Reusch, 2015).

A hiperglicemia foi identificada em 25% dos cães avaliados (2/8), com presença simultânea de glicosúria, devendo-se em ambos à presença de uma diabetes *mellitus* complicada. Encontra-se reportada a presença de diabetes *mellitus* em aproximadamente 20% dos cães com feocromocitomas (Herrera & Nelson, 2010). Continua por esclarecer se o feocromocitoma desempenha algum papel na fisiopatologia da diabetes *mellitus*, através do excesso de catecolaminas, visto estas hormonas apresentarem efeitos no metabolismo dos hidratos de carbono e na secreção de insulina. Todavia, em humanos, a hiperglicemia é habitualmente ligeira a moderada, não necessitando de tratamento (Feldman & Nelson, 2004), o que não ocorreu nos dois canídeos no presente estudo. Feldman e Nelson (2004) apresentaram uma possível explicação para a apresentação de diabetes *mellitus* complicada em cães com feocromocitomas, sugerindo que estes talvez se encontrassem num estado diabético subclínico no momento em que o feocromocitoma se desenvolveu, não sendo o tumor em questão o responsável pela presença de diabetes *mellitus*, mas sim pelo pobre controlo da doença. Segundo estes autores, o feocromocitoma deve sempre constar na lista de diagnósticos diferenciais de diabetes *mellitus* complicada.

A presença da hipercalemia foi observada num dos cães (25%; 1/4), podendo, hipoteticamente, ser explicada pela presença do feocromocitoma, através da secreção de um peptídeo relacionado com a hormona paratiróide (Manger & Gifford, 2002; Katreddy *et al.*, 2010). Apesar deste parâmetro não ter sido avaliado no cão em questão, o mesmo não apresentava outras alterações que pudessem explicar a hipercalemia.

A nível do ionograma, a hiponatremia (14%, 1/7) e a hipoclorémia (29%, 2/7) foram observadas nos dois animais com diabetes *mellitus* complicada, podendo estas alterações serem consequentes à diurese osmótica.

A principal alteração encontrada na urianálise consistiu na proteinúria (75%; 3/4), sendo este valor bastante superior ao reportado na literatura, em que a proteinúria é observada em aproximadamente 20-30% dos cães com feocromocitomas (Herrera & Nelson, 2010; Reusch, 2015). Já a hematúria apenas foi observada num animal (25%; 1/4). Esta alteração, assim como a proteinúria são normalmente explicadas pela presença de doença glomerular, secundária à hipertensão (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001). A frequência elevada de proteinúria no presente estudo pode ser explicada pelo reduzido número de animais sujeitos a urianálise, assim como pela presença de doenças concomitantes, como hiperadrenocorticismo, síndrome hiperglicémica hiperosmolar e hemangiossarcoma.

Também foi possível verificar a presença de hipostenúria em 50% dos cães analisados (2/4) e de isostenúria em 25% destes (1/4). Estas alterações podem ser justificadas em dois dos animais pela presença concomitante de síndrome hiperglicémica hiperosmolar e de hiperadrenocorticismo, sendo que ambos apresentavam poliúria e polidipsia. No cão remanescente, a hipostenúria apresentada (DU=1000) poderá ser explicada pelo efeito inibitório das catecolaminas circulantes na libertação e ação da vasopressina (Berl *et al.*, 1974; McNiel & Husbands, 2005). A glicosúria (50%; 2/4) foi observada nos dois cães com diabetes *mellitus* complicada, sendo que num destes também se verificou a presença de cetonúria (25%; 1/4).

4.4. Imagiologia

Existem várias modalidades imagiológicas com utilidade na observação das glândulas adrenais no cão (Rosenstein, 2000). A radiografia abdominal pode auxiliar na identificação e localização de massas abdominais de grandes dimensões (Rosenstein, 2000), o que se verificou num animal no presente estudo (25%; 1/4), sendo que a massa em questão se localizava no abdómen cranial, apresentava dimensões superiores a 5 cm e consistia num feocromocitoma. Segundo um estudo realizado por Rosenstein (2000), foi possível a observação de um feocromocitoma localizado no abdómen cranial ou dorsal em todos os animais avaliados (100%; 4/4). De acordo com outros estudos, foi possível identificar, a nível radiográfico, uma massa peri-renal em 26% a 56% dos cães com feocromocitomas (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001). No presente estudo, não se observou a presença de uma massa num dos cães avaliados (25%; 1/4), possivelmente pela dimensão reduzida do feocromocitoma (<1 cm). Nos dois cães remanescentes (50%; 2/4), apesar de apresentarem ambos feocromocitomas com dimensões superiores a 5 cm, as radiografias abdominais não revelaram quaisquer alterações. Uma possível justificação para tal situação pode consistir no facto de em ambos os casos existir invasão vascular (veia cava

caudal), sendo que as margens dos feocromocitomas poderiam não se encontrar bem demarcadas (Rosenstein, 2000). Também é importante salientar que as radiografias abdominais não foram realizadas e interpretadas pelos mesmos operadores, o que pode contribuir para estes resultados.

A ecografia abdominal foi o método mais utilizado no presente estudo (42%; 10/24), tendo possibilitado a detecção de uma massa adrenal em seis cães (60%; 6/10) e de uma massa renal num cão (10%; 1/10), sendo que este último se tratava de um feocromocitoma inserido no bacinete renal. Estes resultados estão de acordo com o que tem vindo a ser descrito em estudos anteriores, que revelam que uma massa adrenal pode ser detetada por este método imagiológico, em 50 a 85% dos casos de feocromocitoma canino (Gilson *et al.*, 1994; Barthez *et al.*, 1997; Reusch, 2015). Dos seis canídeos com a presença de uma massa adrenal, três (50%; 3/6) apresentavam um feocromocitoma de pequena dimensão (<2,5 cm); um (17%; 1/6) de média dimensão (2,6-4,9 cm) e dois (33%; 2/6) de grande dimensão (>5 cm). Um dos animais, cujo tumor não foi detetado na ecografia abdominal (33%; 1/3), apresentava um feocromocitoma com dimensões inferiores a 1 cm. Nos restantes dois canídeos (67%; 2/3), a dimensão do tumor não foi avaliada, impossibilitando assim tirar conclusões maiores, uma vez que, na base da não detecção, poderiam estar as dimensões diminutas do tumor ou a presença de outras variáveis, nomeadamente: grandes quantidades de gás intestinal, falta de cooperação do animal, pouca experiência do operador ou a realização de um exame ecográfico incompleto.

Dos 10 animais sujeitos a ecografia abdominal, cinco apresentavam invasão vascular (50%; 5/10), sendo que a invasão da veia cava caudal ocorreu em dois animais (40%; 2/5), da artéria aorta também em dois animais (40%; 2/5) e ao nível de outros vasos num animal (20%; 1/5). No entanto, no presente estudo, este método imagiológico apenas identificou a presença de invasão da artéria aorta num animal (20%; 1/5), o que não parece ir ao encontro do descrito na bibliografia, em que existem registos de que a ecografia abdominal permite detetar com elevado grau de certeza (sensibilidade de 80-100% e especificidade de 90- 96%) a presença de trombos na veia cava caudal em cães com tumores adrenais (Kyles *et al.*, 2003; Davis *et al.*, 2012). Uma vez mais, tal fenómeno pode-se dever à técnica realizada e à experiência do operador.

Dos seis canídeos em que se detetou a presença de uma massa adrenal através da ecografia abdominal, apenas houve suspeita da presença de um feocromocitoma em dois destes (33%; 2/6); sendo que se detetou igualmente num destes animais a existência de invasão da artéria aorta, o que contribuiu para o aumento da suspeita por parte do clínico. Nos restantes canídeos (67%; 4/6), associou-se a detecção de uma massa adrenal a: (i) presença de um tumor adrenocortical funcional num animal (25%; 1/4), visto que o mesmo apresentava hiperadrenocorticismo de forma simultânea; e (ii) hiperplasia não-funcional nos outros três

animais (75%; 3/4). Um destes três animais (33%; 1/3) não apresentou um teste de supressão com dexametasona em dose baixa compatível com hiperadrenocorticism, e nos outros dois animais (67%; 2/3) não se associou a presença de uma massa adrenal ao quadro clínico, apesar de estes apresentarem sinais clínicos compatível com a presença de um feocromocitoma. Desta forma, evidencia-se a fraca suspeita e a falta de conhecimento por parte dos médicos veterinários em relação à presença deste tumor. No entanto, a ecografia abdominal desempenha um papel crucial no diagnóstico de um feocromocitoma. Com efeito, no presente estudo, consistiu no único método de diagnóstico que permitiu suspeitar da existência de um feocromocitoma *ante mortem* em dois dos animais avaliados (20%; 2/10). É de salientar que esta técnica também permitiu a suspeita de uma massa renal num animal, tendo este sido sujeito a uma nefrectomia, sendo que tal procedimento possibilitou a excisão do feocromocitoma.

Apesar de 50% dos animais em estudo (12/24), apresentarem alterações cardíacas confirmadas na necrópsia (endocardiose da válvula mitral/tricúspide, hipertrofia ventricular esquerda, hemangiossarcoma miocárdio), a ecocardiografia apenas foi efetuada num animal (4%; 1/24), revelando um quadro de hipertrofia ventricular esquerda com disfunção diastólica, regurgitação da válvula mitral e válvula tricúspide e a presença de um trombo tumoral no interior do átrio direito e da veia cava caudal. Estas alterações encontram-se reportadas em estudos anteriores em cães com feocromocitomas (Edmondson *et al.*, 2015; Gilson *et al.*, 1994). A ecocardiografia consiste num meio imagiológico que se encontra sempre indicado em situações de feocromocitoma devido às potenciais alterações cardíacas funcionais e anatómicas que este pode induzir quando se encontra funcionalmente ativo (Shub *et al.*, 1985; Gilson *et al.*, 1994). A TAC foi efetuada em cinco animais (21%; 5/24), tendo sido o único exame imagiológico realizado nas mesmas instalações e pela mesma equipa de médicos veterinários. Destes cinco animais, apenas foi detetada uma massa adrenal num cão (20%; 1/5). Não existem dados suficientes na literatura acerca da sensibilidade e especificidade deste método imagiológico, na deteção de massas adrenais em cães com feocromocitomas. Todavia, em medicina humana, a TAC apresenta uma sensibilidade de 85 a 100% e uma especificidade de 70 a 100% na deteção de feocromocitomas adrenais (Kinney *et al.*, 2002; Zeiger *et al.*, 2009). Segundo Locke-Bohannon & Mauldin (2001) e Kinney *et al.* (2002), a sensibilidade desta técnica diminui em situações de massas com dimensão inferior a 1 cm, o que não foi o caso em dois dos cães em que não se detetou uma massa adrenal (50%; 2/4), visto que o feocromocitoma apresentava dimensões superiores a 2 cm. No entanto, um destes animais (50%; 1/2) apresentava um feocromocitoma bastante volumoso (26x16 cm), pelo que este fator possa ter dificultado a determinação da origem da massa. Nos outros dois animais (50%; 2/4) a dimensão do

feocromocitoma não foi avaliada, sendo que num destes (50%; 1/2) associou-se a origem da massa ao rim direito.

Não se detetou invasão vascular em nenhum dos animais, apesar de 60% destes (3/5) evidenciarem esta alteração e de a TAC, em cães, apresentar uma sensibilidade e uma especificidade de 92% e 100% respetivamente, na identificação de invasão vascular (Davis *et al.*, 2012). Tal pode-se ter devido, num animal, à presença de um feocromocitoma de grandes dimensões (33%; 1/3), que possa ter dificultado a visualização de invasão vascular; noutro devido à invasão de outros vasos (33%; 1/3), possivelmente mais difíceis de avaliar; e noutro não se encontrou uma explicação que pudesse justificar tal facto (33%; 1/3).

4.5. Anatomopatologia e doenças concomitantes

Dos 24 animais analisados, 50% (12/24) apresentaram um feocromocitoma na adrenal direita, 46% (11/24) na adrenal esquerda e 4% (1/24) bilateralmente. Desta forma, verificou-se uma maior frequência de feocromocitomas presentes na adrenal direita, o que já foi descrito em estudos anteriores (Gilson *et al.*, 1994; Herrera *et al.*, 2008). Estes estudos foram realizados em centros de referência, sendo que, segundo Herrera *et al.* (2008), esta maior representação pode-se dever ao facto de os feocromocitomas na adrenal direita serem mais difíceis de remover e, por isso, mais propensos a serem enviados para centros de referência. Tal não se pode aplicar ao presente estudo, visto que os animais avaliados não pertenciam a centros de referência e a suspeita de um feocromocitoma *ante mortem* apenas abrangeu 2 animais (8%; 2/24). A presença de feocromocitomas a nível bilateral, em cães e em humanos, apresenta uma frequência inferior a 10% (Reusch, 2015). Em humanos, os feocromocitomas bilaterais encontram-se associados a 75% dos casos de MEN (Gilson *et al.*, 1994), sendo que o animal com feocromocitomas bilaterais (4%; 1/24) não apresentava neoplasias endócrinas concomitantes. Até ao momento, mantém-se incógnito se as síndromes hereditárias comparáveis às síndromes MEN em humanos existem em cães, sendo que a combinação de diferentes tumores endócrinos em cães ocorre de um modo distinto aos dos humanos (Reusch, 2015). Apesar disto, a presença de múltiplos tumores endócrinos pode ocorrer no mesmo animal (Reusch, 2015), o que se verificou em dois animais (8%; 2/24) no presente estudo. Com efeito, para além dos feocromocitomas, um deles apresentava um adenoma do córtex adrenal e outro um carcinoma da tiróide. O canídeo com um adenoma do córtex adrenal, apresentava um diagnóstico *ante mortem* de hiperadrenocorticismo, com um quadro clínico compatível com esta doença, confirmada através de um teste de supressão com dexametasona em dose baixa. A associação de hiperadrenocorticismo com feocromocitomas encontra-se descrita em estudos anteriores, situação que torna o diagnóstico de feocromocitoma ainda mais complexo (von Dehn, Nelson, Feldman, & Griffey, 1995; Barthez *et al.*, 1997; Thuróczy *et al.*, 1998;). É ainda importante

salientar que, como a irrigação sanguínea das células cromafins é efetuada através do córtex adrenal, em situações de hiperadrenocorticismo, pode ocorrer uma estimulação exagerada pelo cortisol, o que pode estar na origem de hiperplasias medulares, que, como referido anteriormente, podem preceder o aparecimento de feocromocitomas (Thuróczy *et al.*, 1998; Rosol & Gröne, 2016).

No presente estudo verificou-se também a ocorrência de outras doenças endócrinas, como hipotireoidismo em três animais (13%; 3/24) e diabetes *mellitus* complicada em dois animais (8%; 2/24), sendo que a sua presença em cães com feocromocitoma, não é de todo surpreendente uma vez que existem relatos de tal concomitância (Barthez *et al.*, 1997). A presença de diabetes *mellitus* complicada, e de outras doenças coexistentes, diagnosticadas *ante mortem* no presente trabalho, nomeadamente a insuficiência hepática, a insuficiência renal, a epilepsia e a insuficiência cardíaca, podem ser consideradas uma consequência da presença de um feocromocitoma ativo nestes animais.

Dos animais analisados neste estudo, 54% (13/24) apresentavam um feocromocitoma maligno, de acordo com a classificação considerada no presente estudo (invasão local e/ou metastização). Esta frequência foi superior ao descrito em medicina humana (5-35%), sendo este fenómeno expectável, devido à maior prevalência de feocromocitomas malignos em cães (>50%) (Barthez *et al.*, 1997; Harari & Inabnet, 2011). A invasão local (incluindo vascular) pelo tumor foi observada em 11 indivíduos (46%; 11/24) sendo que se apresentava ao nível da veia cava caudal em cinco animais (21%; 5/24) ao nível da artéria aorta em três animais (13%; 3/24), ao nível de outros vasos em dois animais (8%; 2/24), e apenas localmente num animal (4%; 1/24). De acordo com estudos anteriores, os feocromocitomas revelaram-se localmente invasivos em mais de 40% dos casos (Barthez *et al.*, 1997; Herrera *et al.*, 2008; Reusch, 2015), corroborando assim os resultados por nós exibidos. Por sua vez, no que diz respeito à invasão da veia cava caudal pelo tumor, os resultados obtidos no presente estudo, revelaram uma frequência de 21% (5/24), estando assim em concordância com estudos anteriormente realizados, em que a invasão da estrutura vascular em questão foi descrita em 18% a 38% dos cães com feocromocitomas (Barthez *et al.*, 1997; Locke-Bohannon & Mauldin, 2001; Santamarina *et al.*, 2003). Segundo Reusch (2015), a invasão da veia cava caudal tem sido observada mais frequentemente em feocromocitomas presentes na glândula adrenal direita, o que também se observou neste estudo, em que dos cinco animais com invasão da veia cava caudal, o feocromocitoma encontrava-se na adrenal direita em três (60%; 3/5) destes. Tal facto pode ser explicado pela proximidade entre a veia cava caudal e a glândula adrenal direita.

Dos cinco cães com invasão da veia cava caudal, dois (40%; 2/5) apresentavam um trombo tumoral extenso, em que num deles, este estendia-se até ao átrio direito. Em ambos, verificou-

se, consequentemente, uma obstrução mecânica ao fluxo venoso hepático, interferindo com a circulação de retorno ao coração. Apesar de nenhum dos cães apresentar ascite, detetaram-se em ambos, alterações hepáticas, tornando-se plausível a hipótese de estes animais apresentarem uma síndrome do tipo *Budd-Chiari*. Esta síndrome já foi descrita anteriormente em cães com feocromocitomas (Schoeman & Stidworthy, 2001; Rosa *et al.*, 2012). No presente estudo, também se constatou a existência de um tromboembolismo aórtico num animal (4%; 1/24), estando tal obstrução associada à presença de um trombo tumoral na artéria aorta. Resultados semelhantes foram descritos por Santamarina *et al.* (2003) e Marcasso *et al.* (2011).

No presente estudo, também se verificou que dos 11 animais com invasão vascular, um não exibiu quaisquer sinais clínicos compatíveis com esta invasão (9%; 1/11). Este facto poderá dever-se ao desenvolvimento de uma circulação colateral, visto que o animal em questão apresentava invasão da veia cava caudal (Santamarina *et al.*, 2003).

A presença de metástases foi possível de detetar em quatro cães (17%; 4/24), estando este resultado em concordância com o descrito na bibliografia (13% a 28%) (Reusch, 2015). Os locais de metastização incluíram os pulmões, canal vertebral e sistema linfático, sendo que em dois animais (50%; 2/4) o quadro clínico foi atribuído à metastização.

Dos 18 animais em que se avaliou a dimensão do tumor, 56% (10/18) apresentaram feocromocitomas com dimensões superiores a 2,5 cm, sendo este valor bastante inferior ao reportado num estudo realizado por Herrera *et al.* (2008) (86%). No entanto, o feocromocitoma é considerado um tumor com dimensões bastantes divergentes, podendo oscilar entre poucos milímetros a vários centímetros (Reusch, 2015). Segundo vários autores, parece existir uma correlação direta entre a dimensão do feocromocitoma e o quadro clínico, sendo que, a presença de tumores de grandes dimensões (>5 cm) encontra-se associada a sinais clínicos mais graves, com invasão vascular e/ou rutura do tumor (Maher & McNiel, 1997; Feldman & Nelson, 2004, Reusch, 2015). No entanto, segundo um estudo realizado por Herrera *et al.* (2008) não se verificou nenhuma associação entre a dimensão do feocromocitoma e a invasão vascular e o tempo de sobrevivência. No presente estudo, não foi possível averiguar esta correlação devido a vários fatores, nomeadamente, a avaliação da dimensão do feocromocitoma apenas em 18 animais, a grande diversidade de sinais clínicos, a presença de inúmeras doenças concomitantes que podem justificar o quadro clínico e a dificuldade em definir a gravidade dos sinais clínicos. Apesar disto, foi possível verificar, que dos seis animais com feocromocitomas com dimensões superiores a 5 cm (33%; 6/18), 83% destes apresentavam invasão vascular (5/6), exibindo um conjunto de sinais clínicos compatíveis com a presença de um feocromocitoma como: fraqueza, letargia, ansiedade, distensão abdominal, taquipneia/arfar e taquicardia.

A presença de neoplasias de outros tecidos foi descrita em 42% dos animais neste estudo, indo ao encontro do que está descrito na bibliografia (50%) (Barthez *et al.*, 1997; Gilson *et al.*, 1994; Feldam & Nelson, 2004). A presença destas neoplasias pode também ter contribuído para a manifestação do quadro clínico nestes animais.

4.6. Tratamento e prognóstico

Apenas se considerou a presença de um feocromocitoma *ante mortem* em dois animais (8%; 2/24). Num destes, o tratamento foi cirúrgico, com recurso a uma adrenalectomia, sendo este considerado o tratamento de eleição (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001; Reusch, 2015). Todavia, o animal em questão foi submetido a eutanásia 96 horas após a cirurgia, devido à apresentação de complicações pós-cirúrgicas, nomeadamente: hipertensão, arritmias cardíacas e dispneia, sendo estas consideradas comuns no período pós-cirúrgico aquando da realização de adrenalectomias devido à presença de feocromocitomas (Ahmed & Jepegnanam, 2014). Na necrópsia foi possível verificar-se a presença de hemotórax, hemoperitонеu, congestão pulmonar e hemorragias subcutâneas extensas, corroborando, hipoteticamente, com o desenvolvimento de uma crise hipertensiva após a cirurgia. Em teoria, a hipertensão não deveria ocorrer, sendo que, neste caso, poderá ter-se devido à presença concomitante de uma metástase funcional presente no linfonodo cervical direito. Segundo Herrera *et al.* (2008), os indicadores de prognóstico cruciais para a sobrevivência após uma adrenalectomia devido a um feocromocitoma, consistem na ausência de arritmias intra-cirúrgicas, tempo cirúrgico reduzido, pré-tratamento com fenoxibenzamina e idade reduzida. Apesar de não termos conhecimento da existência de arritmias ou do tempo cirúrgico, o animal apresentava idade avançada (15 anos) e não foi realizado tratamento prévio com fenoxibenzamina, o que poderá ter contribuído para o desenvolvimento de uma presumível crise hipertensiva. No outro canídeo, não se realizou qualquer tipo de tratamento, sendo que o mesmo apresentava uma invasão da artéria aorta, assim como uma grave insuficiência hepática, por cirrose hepática, não se sabendo se estes fatores contribuíram para tal decisão, tendo-se optado pela eutanásia, devido ao deterioramento do estado clínico do animal.

Também, num canídeo (4%; 1/24), procedeu-se a uma cirurgia (nephrectomia) para remoção de um presumível feocromocitoma, havendo total desconhecimento da presença deste, suspeitando-se apenas de uma massa renal. Todavia, não tivemos informação da ocorrência de complicações intra e/ou pós-cirúrgicas, tendo o animal recebido alta médica, desconhecendo-se, de momento, o estado clínico do mesmo. No entanto, os cães que sobrevivem à intervenção cirúrgica, e que não apresentem metástases ou doenças concomitantes graves, podem viver durante vários anos, o que poderá ter ocorrido neste caso (Reusch, 2015).

Para além disto, o facto de 25% dos cães (6/24), no presente estudo, exibirem sinais clínicos apenas após um procedimento cirúrgico (com anestesia geral), revela a instabilidade hemodinâmica destes animais, provavelmente como consequência da vasoconstricção crónica e diminuição do volume sanguíneo (Herrera *et al.*, 2008), o que suporta o descrito por Ramakrishna (2015), na medida em que este autor elucida que os feocromocitomas representam um desafio para os anestesiológicos, por conduzirem a situações potencialmente fatais e complexas, principalmente quando não estão diagnosticados.

A prática da eutanásia deveu-se essencialmente ao deterioramento do estado clínico dos animais, muitas vezes, a pedido dos seus tutores. Apesar da presença de múltiplas doenças e tumores concomitantes, o estado clínico geral poderá ter-se devido, na maioria dos animais, à presença de um feocromocitoma. Desta forma, apesar do tratamento cirúrgico não ter constituído uma opção em todos os animais avaliados, poder-se-ia ter optado pelo tratamento médico, visto este ser preconizado em pacientes com tumores não operáveis ou com a presença de doenças metastáticas (Locke-Bohannon & Mauldin, 2001; Reusch, 2015).

Assim revela-se o desconhecimento atual da presença desta neoplasia endócrina pela maior parte dos médicos veterinários, que, embora rara, pode conduzir a situações complicadas e fatais. Tal situação, aliada ao facto do diagnóstico deste tumor se revelar bastante complexo, levou-nos à formulação de uma proposta de abordagem ao diagnóstico e manejo de um feocromocitoma em cães (Figura 7).

Figura 7 - Proposta de diagnóstico e manejo de feocromocitoma em cães (original).

Proposta de diagnóstico e manejo de feocromocitoma em cães

Sinais clínicos sugestivos

- Fraqueza/letargia
- Colapsos episódicos
- Taquipneia/*panting*
- PU/PD
- Distensão abdominal
- Ascite
- Edema dos membros posteriores

+



Visualização massa adrenal

→ **Ultrassonografia abdominal**

→ **TAC abdominal**

Rácio normetanefrinas:creatinina urina
ou
Normetanefrinas livres plasma

Positivo

- Medição pressão arterial
- Avaliação cardíaca (eletrocardiograma e ecocardiografia)
- Hemograma, análises bioquímicas e urianálise

Pesquisa metástases **e/ou** invasão vascular (Imagiologia)

Presença

Ausência

Confirmação histopatológica

- Tratamento médico paliativo
- Adrenalectomia com venotomia
- Adrenalectomia

Reavaliações periódicas



Descartar outras doenças (HAC-AD, hiperaldosteronismo)

- Teste de supressão com dexametasona em dose baixa
- Doseamento aldosterona plasmática/ atividade renina plasma



Plasma- 3-4 ml sangue para tubo EDTA, centrifugar e congelar plasma.

Urina- 10 ml urina em recipiente com 280 µl de HCl a 20% - até pH<2 (adicionar mais HCl se necessário) – congelar até análise (urina colhida pelos tutores: proteger da luz, armazenar 4°C máximo 48h).

4.7. Limitações do estudo

O presente trabalho engloba algumas limitações, na medida em que, como apresenta parte de uma natureza retrospectiva, existem alguns fatores a considerar na sua interpretação. A amostra de canídeos foi reduzida e heterogénea, pelo que os resultados obtidos devem ser analisados com algum comedimento. Para além disso, como os animais foram acompanhados em diferentes CAMVs, existiu uma certa dificuldade em obter todas as informações relativas ao acompanhamento clínico destes animais, assim como na obtenção dos resultados de exames complementares, principalmente nos indivíduos acompanhados no início do estudo (2003). O facto de a amostra ser heterogénea, nomeadamente no que se refere à presença de doenças e tumores concomitantes, influenciou o quadro clínico de alguns dos animais incluídos neste estudo, tornando-se complexo fazer uma associação entre as alterações encontradas e a presença de um feocromocitoma. Além do mais, os animais também foram sujeitos a abordagens clínicas diferentes.

Também é importante salientar que existiram alguns casos suspeitos da presença deste tumor, que não puderam ser confirmados pela anatomopatologia, pelo que não foram incluídos no presente estudo. Este número foi também ele, negativamente influenciado, pelo facto de nalguns casos confirmados por histopatologia não se conseguir acesso à informação referente à história clínica e exames complementares realizados.

Por último, atendendo ao facto de não estar disponível em medicina veterinária, em Portugal, a possibilidade da realização dos testes funcionais específicos para o diagnóstico *ante mortem* (p. ex. metanefrinas plasmáticas ou rácio metanefrinas/creatinina urinário) condicionou a abordagem mais correta em alguns dos casos analisados no presente estudo e, também, em casos suspeitos, a confirmação dos mesmos.

V. Conclusão

A consciência acerca da presença do feocromocitoma, em cães, tem crescido na última década, devendo-se em grande parte, ao uso rotineiro da ecografia abdominal e à identificação mais frequente de massas adrenais. Todavia, na larga maioria dos casos, o feocromocitoma, continua a ser detetado apenas no exame *post mortem*.

A realização deste estudo permitiu atualizar os dados clínicos existentes relativamente à apresentação clínica, resultados dos exames complementares e dos exames anatomopatológicos da presença deste tumor, sendo que a maioria dos resultados obtidos vão ao encontro do que tem vindo a ser publicado ao longo dos anos. Concluiu-se que a presença deste tumor afetou cães de idade avançada, abrangendo uma grande variedade de raças. A presença de doenças concomitantes e de tumores de outros tecidos foi bastante expressiva, o que dificultou a interpretação dos achados clínicos e a possibilidade de relacionar estes últimos com a presença

de um feocromocitoma nestes animais. No entanto, é importante salientar que grande parte destas doenças concomitantes (p. ex. diabetes *mellitus* complicada, epilepsia, insuficiência hepática, renal e cardíaca) podem ser consideradas uma consequência da presença de um feocromocitoma ativo. Estudos futuros acerca da associação entre diabetes *mellitus* complicada e a presença deste tumor deveriam ser realizados, de forma a elucidar o verdadeiro papel do feocromocitoma na fisiopatologia da diabetes *mellitus*. De forma semelhante, seria pertinente avaliar o papel do hiperadrenocorticismismo no desenvolvimento deste tumor.

A manifestação dos sinais clínicos pode-se iniciar apenas após a realização de um procedimento cirúrgico, como se verificou no presente estudo, o que reforça a instabilidade hemodinâmica provocada por este tumor.

A ecografia abdominal também consiste num procedimento valioso, na medida em que permite identificar a presença de massas adrenais, e assim suspeitar da presença de um feocromocitoma *ante mortem*. Desta forma, a ecografia abdominal consiste num método imagiológico crucial para a suspeita deste tumor, o que reforça a importância de considerar a presença de um feocromocitoma aquando da identificação de uma massa adrenal accidental, mesmo que o animal se encontre assintomático.

Apesar da hipertensão arterial não ser patognomónica e apresentar uma grande variação (25% a 86%) em situações de feocromocitomas em cães e ser a principal alteração encontrada em medicina humana, a medição da mesma consiste numa ferramenta bastante útil, que deveria ser utilizada com maior frequência na prática clínica.

A grande frequência de feocromocitomas malignos em cães, como se verificou no presente estudo, ao contrário do que ocorre em medicina humana, reforça a importância do diagnóstico *ante mortem* deste tumor, devendo o feocromocitoma se encontrar no topo da lista de diagnósticos diferenciais, quando se verifica uma massa adrenal com invasão local/vascular.

Seria ideal a realização de um estudo com maior casuística, de forma a avaliar a prevalência deste tumor em Portugal, sendo que, idealmente, deveriam apenas ser incluídos animais sem a presença de doenças concomitantes, de modo a avaliar corretamente os dados encontrados. A implementação em Portugal do doseamento das metanefrinas plasmáticas ou do rácio metanefrinas:creatinina urinário seria bastante pertinente visto estes testes funcionais serem os mais específicos e sensíveis no diagnóstico *ante mortem* de feocromocitomas em cães, e a sua utilização em medicina humana se encontrar amplamente implementada.

Bibliografia

- Abel, M., Harken, K., Tyler, D. E. & Pierce, K. (1967). Occlusion of the Posterior Vena Cava in Two Dogs by Pheochromocytoma. *Issue*, 29(3), 147-151.
- Ahmed, I., & Jepegnanam, C. (2014). Recognition and management of phaeochromocytoma. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 15(10), 465-469.
- Amaranath, L., Zanettin, G.G., Bravo, E.L., Barnes, A., Estafanous, F. G. (1988). Atracurium and Pheochromocytoma: a report of three cases. *International Anesthesia Research Society*, 67, 1127-1130.
- Barthez, P. Y., Marks, S. L., Woo, J., Feldman, E. C., & Matteucci, M. (1997). Pheochromocytoma in dogs: 61 cases (1984-1995). *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 11(5), 272-278.
- Barthez, P. Y., Nyland, T. G., & Feldman, E. C. (1998). Ultrasonography of the adrenal glands in the dog, cat, and ferret. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 28(4), 869-885.
- Batisse-Lignier, M., Pereira, B., Motreff, P., Pierrard, R., Burnot, C., Vorilhon, C., Maqdasy, S., Roche, B., Desbiez, F., Clerfond, G., Citron, B., Lusson, J. R., Tauveron, I. & Eschaliere, R. (2015). Acute and Chronic Pheochromocytoma-Induced Cardiomyopathies: Different Prognoses?. *Medicine*, 94(50), 1-8.
- Berl, T., Cadnapaphornchai, P., Harbottle, J. A., & Schrier, R. W. (1974). Mechanism of suppression of vasopressin during alpha adrenergic stimulation with norepinephrine. *Journal of Clinical Investigation*, 53(1), 219-227.
- Berry, CR; Wright, KN; Breitschwerdt, EB; Feldman, J. (1993). Use of ¹²³Iodine metaiodobenzylguanidine scintigraphy for the diagnosis of a pheochromocytoma in a dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 34(1), 52-55.
- Berry, C. R., Degrado, T. R., Nutter, F., Garg, P. K., Breitschwerdt, E. B., Spaulding, K., Concannon, K. D., Zalutsky, M. R. & Coleman, R. E. (2002). Imaging of pheochromocytoma in 2 dogs using p-[¹⁸F] fluorobenzylguanidine. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 43(2), 183-186.
- Bertazzolo, W., Didier, M., Gelain, M. E., Rossi, S., Crippa L., Avallone, G., Roccabianca, P., Bonfanti, U., Giori, L. & Fracassi, F. (2014). Accuracy of cytology in distinguishing adrenocortical tumors from pheochromocytoma in companion animals. *Veterinary Clinical Pathology* 43(3), 453-459.
- Besso, J. G., Penninck, D. G., & Gliatto, J. M. (1997). Retrospective ultrasonographic evaluation of adrenal lesions in 26 dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 38(6), 448-455.
- Blom, H. J., Karsdorp, V., Birnie, R., & Davies, G. (1987). Phaeochromocytoma as a cause of pulmonary oedema. *Anaesthesia*, 42(6), 646-650.
- Boes, K., Zimmerman, K., Saunders, G., O'Rourke, L., Crawford, N., Ober, C., Lambrechts, N. & Miller, J. (2009). What is your diagnosis? Shoulder mass in a dog with lameness. *Veterinary Clinical Pathology*, 38(4), 511-515.
- Bommarito, D. A, Lattimer, J. C., Selting, K. A, Henry, C. J., Cohen, M., & Johnson, G. C. (2011). Treatment of a malignant pheochromocytoma in a dog using ¹³¹I metaiodobenzylguanidine. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47(6), 188-194.

- Bravo, E. L. (2002). Pheochromocytoma. *Cardiology in Review*, 10(1), 44–50.
- Brömel, C., Nelson, R. W., Feldman, E. C., Munro, C. J., Kass, P. H., Vico, A. E., Labelle, P. & Conley, A. J. (2013). Serum Inhibin Concentration in Dogs with Adrenal Gland Disease and in Healthy Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, 76–82.
- Brown, A. J., Alwood, A. J., & Cole, S. G. (2007). Malignant pheochromocytoma presenting as a bradyarrhythmia in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 17(2), 164–169.
- Brown, S. (2009). Hypertensive crisis. In: D. Silverstein & K. Hopper (Eds.), *Small Animal Critical Care and Medicine* (pp. 176-179). Missouri: Elsevier.
- Capen C. C. (2002). Tumors of the endocrine glands. In: D.J. Meuten (Ed.), *Tumors in Domestic Animals*. (4th ed.) (pp. 632-638). Iowa: Iowa State Press.
- Clube Português de Canicultura (2015). *Registos individuais por raça: 2005-2015*.
- Costa, L., & Gomes, A. T. (2008). Feocromocitoma. *Arquivos de Medicina*, 22(6), 177–187.
- Davis, M. K., Schochet, R. A., & Wrigley, R. (2012). Ultrasonographic identification of vascular invasion by adrenal tumors in dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 53(4), 442–445.
- de Diego, A. M. G., Gandía, L., & García, A. G. (2008). A physiological view of the central and peripheral mechanisms that regulate the release of catecholamines at the adrenal medulla. *Acta Physiologica*, 192(2), 287-301.
- Dicke, T. E., Henry, M. L. & Minton, J. P. (1987). Intracaval extension of pheochromocytoma simulating pulmonary thromboembolism. *Journal of Surgical Oncology*, 34, 160-164.
- Doss, J., Gröne, C., Capen, C., & TJ, R. (1998). Immunohistochemical localization of Chromogranin A in Endocrine Tissues and Endocrine Tumors of dogs. *Veterinary Pathology*, 35, 312–315.
- Dyce, K. M., Sack, W. O. & Wensing, C. J. G. (2010). The endocrine glands. In: *Textbook of veterinary anatomy*. (4th ed.). (pp. 221-222). Missouri: Elsevier.
- Edmondson, E., Bright, J., Halsey, C., & Ehrhart, E. (2015). Pathologic and Cardiovascular Characterization of Pheochromocytoma Associated Cardiomyopathy in Dogs. *Veterinary Pathology*, 52(2), 338–343.
- Eisenhofer, G., Kopin, I. J., & Goldstein, D. S. (2004). Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacological Reviews*, 56(3), 331–49.
- Evans, H.E. & de Lahunta A. (2010). The Abdomen, Pelvis and Pelvic Limb. In: *Guide to the Dissection of the Dog* (7th ed.) (pp. 145-163). Missouri: Elsevier.
- Evans, H. E. & de Lahunta, A. (2013). The Endocrine System. In R.L. Hullinger (Ed.), *Miller's Anatomy of the dog*. (4th ed.). (pp. 417-421). Missouri: Elsevier.
- Feldman, J. M. (1989). Diagnosis and Management of Pheochromocytoma. *Hospital Practice*, 24(1), 175–198.
- Feldman, E. C. & Nelson, R. W. (2004). Pheochromocytoma and multiple endocrine neoplasia. In: *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction* (3th ed.) (pp. 440-459). Missouri: Elsevier.

- Forney, S. (2010). Dyspnea and Tachypnea. In: S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (7th ed.) (pp.253-255). Missouri: Elsevier.
- Fossum, T.W. & Caplan, E.R. (2013). Surgery of the Endocrine System. In: T.W. Fossum (Ed.), *Small Animal Surgery* (4th ed.) (pp. 633-645). Missouri: Elsevier.
- Fung, M. M., Viveros, O. H., & O'Connor, D. T. (2008). Diseases of the adrenal medulla. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, 192(2), 325–35.
- Galac, S., Reusch, C. E., Kooistra, H. S. & Rijnberk, A. (2010). Adrenals. In H.S. Kooistra & A. Rijnberk (Eds.), *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats*. (2th ed.) (pp. 93-140). Hanover: Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co.
- Galetta, F., Franzoni, F., Bernini, G., Poupak, F., Carpi, A., Cini, G., Tocchini, L., Antonelli, A. & Santoro, G. (2010). Cardiovascular complications in patients with pheochromocytoma: A mini-review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 64(7), 505–509.
- Gilson, S. D., Withrow, S. J., Wheeler, S. L., & Twedt, D. C. (1994). Pheochromocytoma in 50 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 8(3), 228–32.
- Gostelow, R., Bridger, N., & Syme, H. M. (2013). Plasma-Free Metanephrine and Free Normetanephrine Measurement for the Diagnosis of Pheochromocytoma in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(1), 83–90.
- Greco, D. & Stabenfeldt, G.H. (2013). Endocrine glands and Their Function. In B.G. Klein (Ed.), *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology*. (5th ed.) (pp. 381-391). Missouri: Elsevier.
- Green, B. A., & Frank, E. L. (2013). Comparison of plasma free metanephrines between healthy dogs and 3 dogs with pheochromocytoma. *Veterinary Clinical Pathology*, 42(4), 499–503.
- Gregori, T., Mantis, P., Benigni, L., Priestnall, S. L., & Lamb, C. R. (2015). Comparison of computed tomographic and pathologic findings in 17 dogs with primary adrenal neoplasia. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 56(2), 153–159.
- Grynszpan-Winograd, O. (1974). Adrenaline and noradrenaline cells in the adrenal medulla of the hamster: a morphological study of their innervation. *Journal of Neurocytology*, 3(3), 341–361.
- Guillaumot, P. J., Heripret, D., Bouvy, B. M., Christiaens, G., Poujade, A., Delverdier, M., & Poncet, C. (2012). 49-Month Survival Following Caval Venectomy Without Nephrectomy in a Dog with a Pheochromocytoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 48(5), 352–358.
- Gullà, N., Patriti, A., Capitanucci, L., Fabbri, B., Patriti, A., & Trisaino, B. (2000). A case of “silent” pheochromocytoma presenting as spontaneous retroperitoneal hematoma. *Annali Italiani Di Chirurgia*, 6, 735-738.
- Guyton, A. C. & Hall, J. E. (2006). The Autonomic Nervous System and the Adrenal Medulla. In: *Textbook of Medical Physiology*. (11th ed.) (pp. 748-760). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Harari, A., & Inabnet, W. B. (2011). Malignant pheochromocytoma: A review. *American Journal of Surgery*, 201(5), 693–701.

- Haas, G. J., Tzagournis, M., Boudoulas, H. (1988). Pheochromocytoma: catecholamine mediated electrocardiographic changes mimicking ischemia. *American Heart Journal*, 116(5), 1363-1365.
- Head, L. L., & Daniel, G. B. (2004). Scintigraphic diagnosis - An unusual presentation of metastatic pheochromocytoma in a dog. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 45(6), 574-576.
- Herrera, M. A., Mehl, M. L., Kass, P. H., Pascoe, P. J., Feldman, E. C., & Nelson, R. W. (2008). Predictive factors and the effect of phenoxybenzamine on outcome in dogs undergoing adrenalectomy for pheochromocytoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 22(6), 1333-9.
- Herrera, M. & Nelson, R.W. (2010). Pheochromocytoma. In: S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (7th ed.) (pp.1865-1871). Missouri: Elsevier.
- Ito, Y., Fujimoto, Y., & Obara, T. (1992). The role of epinephrine, norepinephrine, and dopamine in blood pressure disturbances in patients with pheochromocytoma. *World Journal of Surgery*, 16(4), 759-63.
- Johnson, C. & Norman, E. J. (2007). Endocrine disease. In: C. Seymour & T. Duke-Novakovski (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia* (2th ed.) (pp. 278-279). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Junqueira, L. C. & Carneiro, J. (2008). Glândulas endócrinas. In: *Histologia Básica*. (11th ed.) (pp. 397-403). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.
- Kakoki, K., Miyata, Y., Shida, Y., Hakariya, T., Takehara, K., Izumida, S., Sekino, M., Kinoshita, N., Igawa, T., Fukuoka, J. & Sakai, H. (2015). Pheochromocytoma multisystem crisis treated with emergency surgery: a case report and literature review. *BMC Research Notes*, 8(758), 1-5.
- Katreddy, V. M. R., Ashawesh, K., Saraf, S., & Fiad, T. M. (2010). Unusual cause of hypercalcemia in pheochromocytoma. Proceedings of the 12th European Congress of Endocrinology: European Society of Endocrinology, Prague, Czech Republic, 24-28 April 2010.
- Kealy, J.K., McAllister, H. & Graham, J.P. (2011). The Abdomen. In: *Diagnostic Radiology and Ultrasonography of the Dog and Cat*. (5th ed.) (pp.123-126). Missouri: Elsevier.
- Kelley, R. E. (2006). Ischemic demyelination. *Neurologic Research*, 28, 334-340.
- Khoury, Y., Steigerwalt, S. P., Alsamara, M., & McCullough, P. A. (2011). What is the ideal blood pressure goal for patients with stage III or higher chronic kidney disease? *Current Cardiology Reports*, 13(6), 492-501.
- Kinney, M. A. O., Narr, B. J., & Warner, M. A. (2002). Perioperative management of pheochromocytoma. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 16(3), 359-369.
- Kiupel, M., Mueller, P. B., Ramos Vara, J., Irizarry, A., & Lin, T. L. (2000). Multiple endocrine neoplasia in a dog. *Journal of Comparative Pathology*, 123(2-3), 210-217.
- Kook, P. H., Boretti, F. S., Hersberger, M., Glaus, T. M., & Reusch, C. E. (2007). Urinary Catecholamine and Metanephrine to Creatinine Ratios in Healthy Dogs at Home and in a Hospital Environment and in 2 Dogs with Pheochromocytoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(3), 388-393.

- Kunz, P. L., Reidy-Lagunes, D., Anthony, L. B., Bertino, E. M., Brendtro, K., Chan, J. A., Chen, H., Jensen, R. T., Kim, M. K., Klimstra, D. S., Kulke, M. H., Liu, E. H., Metz, D. C., Phan, A. T., Sippel, R. S., Strosberg, J. R., Yao, J. C. (2013). Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas Journal*, 42(4), 557–577.
- Kyles, A. E., Feldman, E. C., De Cock, H. E. V, Kass, P. H., Mathews, K. G., Hardie, E. M., Nelson, R. W., Ilkiw, J. E., Gregory, C. R. (2003). Surgical management of adrenal gland tumors with and without associated tumor thrombi in dogs: 40 cases (1994-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223(5), 654–62.
- La Perle, K. M. D., Capen, C. C. (2007). Endocrine System: Diseases of the Endocrine System. In: M.D. McGavin & J.F. Zachary (Eds.), *Pathologic Basis of Veterinary Disease* (4th ed.) (pp. 718-720). Missouri: Elsevier.
- Locke-Bohannon, L. G., Mauldin, G. E. (2001). Canine Pheochromocytoma: Diagnosis and Management. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 23 (9), 807-815.
- Lord, M. S. & Augoustides, J. G. T. (2012). Perioperative management of pheochromocytoma: focus on magnesium, clevidipine, and vasopressin. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 26(3), 526-531.
- Loste, A., Borobia, M., Borobia, M., Lacasta, D., Carbonell, M., Basurco, A. & Marca, M. C. (2013). Adrenal gland tumours . Different clinical presentations in three dogs : a case report, *Veterinarni Medicina*, 58(3), 377–384.
- Maher, E. R., & McNiel, E. A. (1997). Pheochromocytoma in dogs and cats. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 27(2), 359–380.
- Mak, G., & Allen, J. (2013). Simultaneous pheochromocytoma and third-degree atrioventricular block in 2 dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 23(6), 610–614.
- Malik, A. B., Minnear, F. L. & Popp, A. J. (1983). Catecholamine-induced pulmonary edema. *General Pharmacology: The Vascular System*, 14(1), 55-60.
- Manger, W. M., & Gifford, R. W. (2002). Pheochromocytoma. *Journal of Clinical Hypertension*, 4(1), 62–72.
- Mannelli, M., Lenders, J. W. M., Pacak, K., Parenti, G., & Eisenhofer, G. (2012). Subclinical phaeochromocytoma. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 26(4), 507–15.
- Marcasso, R., Bahr Arias, M., Gianini, L., Headley, S., & Bracarense, A. (2011). Pheochromocytoma in a Dog as a Cause of Aortic Thromboembolism. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 4(2), 145–149.
- McNiel, E., Husbands, B.D. (2005). Pheochromocytoma. In: S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (6th ed.) (pp.1632-1638). Missouri: Elsevier.
- Melian, C. (2012). Investigation of adrenal masses. In: C.T. Mooney & M.E. Peterson (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (4th ed.) (pp. 272-277). Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.

- Mobine, H. R., Baker, A. B., Wang, L., Wakimoto, H., Jacobsen, K. C., Seidman, C. E., Seidman, J. G. & Edelman, E. R. (2009). Pheochromocytoma-induced cardiomyopathy is modulated by the synergistic effects of cell-secreted factors. *Circulation: Heart Failure*, 2(2), 121–128.
- Murgia, D. (2015). Adrenal neoplasia in dogs : clinical and surgical approach. *Companion animal*, 20(1), 40-45.
- Norris, D. O. & Carr, J. A. (2013). The Mammalian Adrenal Glands: Cortical and Chromaffin Cells. In: *Vertebrate Endocrinology*. (5th ed.) (pp. 261-288). London: Elsevier.
- Out, G. (1989) Pheochromocytoma in Dogs: A retrospective study of nine cases (1981-1987). *The Canadian veterinary journal*, 30(6), 526-527.
- Owen, L.N. (1980). Endocrine glands. *TNM classification of tumors in domestic animals*. Geneva: World Health Organization.
- Pacak, K. (2007). Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(11), 4069–79.
- Pacak, K. (2011). Phaeochromocytoma: A catecholamine and oxidative stress disorder. *Endocrine Regulations*, 45(2), 65–90.
- Perlman, R. L., & Chalfie, M. (1977). Catecholamine release from the adrenal medulla. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 6(3), 551–76.
- Peterson, M. E., Randolph, J. F; Zaki, F. A & Heath III, H. (1982). Multiple endocrine neoplasia in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 180(12), 1476-1478.
- Pey, P., Rossi, F., Vignoli, M., Duchateau, L., Marescaux, L. & Saunders, J. (2014). Use of contrast-enhanced ultrasonography to characterize adrenal gland tumors in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 75(10), 886-892.
- Pisarra, H. (2011). Glândulas Endócrinas. In: M.C. Peleteiro, R. Marcos, M. Santos, J. Correia, H. Pisarra & T. Carvalho (Eds.), *Atlas de Citologia Veterinária* (pp. 277-288). Lisboa: Lidel.
- Platt, S. R., Sheppard, B. J., Graham, J., Uhl, E. W., Meeks, J. & Clemmons, R. M. (1998). Pheochromocytoma in the vertebral canal of two dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 34(5), 365-371.
- Prejbisz, A; Lenders, J.W.M; Eisenhofer, G; Januszewicz, A. (2011). Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *Journal of Hypertension*, 29, 2049–2060.
- Qiu, S., Du, Y., Wang, L., & Hu, C. (2013). Chromaffin cells of the adrenal gland in the beagle dog. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, 42(2), 144–50.
- Quante, S., Boretti, F. S., Kook, P. H., Mueller, C., Schellenberg, S., Zini, E., Sieber-Ruckstuhl, N. & Reusch, C. E. (2010). Urinary catecholamine and metanephrine to creatinine ratios in dogs with hyperadrenocorticism or pheochromocytoma, and in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(5), 1093–7.
- Ramakrishna, H. (2015). Pheochromocytoma resection: Current concepts in anesthetic management. *Journal of Anaesthesiology, Clinical Pharmacology*, 31(3), 317–23.
- Rassler, B., Reissig, C., Briest, W., Tannapfel, A., & Zimmer, H. G. (2003). Catecholamine-induced pulmonary edema and pleural effusion in rats - α - and β -adrenergic effects. *Respiratory Physiology and Neurobiology*, 135(1), 25–37.

- Reusch, C. E., Schellenberg, S., & Wenger, M. (2010). Endocrine Hypertension in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 40(2), 335–352.
- Reusch, C.E. (2015). Pheochromocytoma and Multiple Endocrine Neoplasia. In: E.C. Feldman & R.W. Nelson (Eds.), *Canine and Feline Endocrinology*. (4th ed.) (pp. 521-546). Missouri: Elsevier.
- Rosa, C., Schoeman, J. P., & Dvir, E. (2012). Budd-Chiari-like syndrome associated with a pheochromocytoma invading the right atrium in a dog. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 67(3), 180–185.
- Rosenstein, D. S. (2000). Diagnostic imaging in canine pheochromocytoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 41(6), 499–506.
- Rosol, T.J., Gröne, A. (2016). Endocrine Glands. In G. Maxie (Ed.), *Pathology of Domestic Animals*. (6th ed.) (pp. 270-275; 348-356).
- Sako, T., Kitamura, N., Kagawa, Y., Hirayama, K., Morita, M., Kurosawa, T., Yoshino, T. & Taniyama, H. (2001). Immunohistochemical evaluation of a malignant pheochromocytoma in a wolfdog. *Veterinary Pathology*, 38(2001), 447–450.
- Salesov, E., Boretti, F. S., Sieber-Ruckstuhl, N. S., Rentsch, K. M., Riond, B., Hofmann-Lehmann, R., Kircher, P. R., Grouzmann, E. & Reusch, C. E. (2015). Urinary and plasma catecholamines and metanephrines in dogs with pheochromocytoma, hypercortisolism, nonadrenal disease and in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 29(2), 597–602.
- Santamarina, G., Espino, L., Vila, M., Lopez, M., Alemañ, N. & Suarez, M. L. (2003). Aortic Thromboembolism and Retroperitoneal Hemorrhage Associated with a Pheochromocytoma in a Dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 917-922.
- Schoeman, J. P., & Stidworthy, M. F. (2001). Budd-Chiari-like syndrome associated with an adrenal phaeochromocytoma in a dog. *Journal of Small Animal Practice*, 42(4), 191–194.
- Schulman, R. L. (2010). Weakness. In: S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (7th ed.) (pp.148-152). Missouri: Elsevier.
- Seixas, R; Alho, A. (2013). Adrenal Incidentaloma Diagnosed as a Pheochromocytoma in a fifteen-year-old Dog - An unexpected finding with deadly consequences. *Pakistan Veterinay Journal*, 33(4), 532–534.
- Shub, A., Cueto-Garcia, L., Sheps, S. G., Ilstrup, D. M. & Tajik, A. J. (1985). Echocardiographic Findings in Pheochromocytoma. *American Journal of Cardiology*, 57, 971-975.
- Silva, M. I. M., Ferreira, M. J. V. & Moreira, A. P. M. (2013). Iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in risk stratification of sudden death in heart failure. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 32(6), 509-516.
- Spall, B., Chen, A. V, Tucker, R. L., Lahmers, K. K., Righter, D. J., & Hayles, J. (2011). Imaging diagnosis-metastatic adrenal pheochromocytoma in a dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 52(5), 534–7.
- Steiner, J.M. (2010). Canine Pancreatic Disease. In: S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (7th ed.) (pp.1695-1701). Missouri: Elsevier.
- Stenström, G., Ernest, I., & Tisell, L. E. (1988). Long-term results in 64 patients operated upon for pheochromocytoma. *Acta Medica Scandinavica*, 223, 345-352.

- Thuróczy, J., van Sluijs, F. J., Kooistra, H. S., Voorhout, G., Mol, J. A., van der Linde-Sipman, J. S., & Rijnberk, A. (1998). Multiple endocrine neoplasias in a dog: corticotrophic tumour, bilateral adrenocortical tumours, and pheochromocytoma. *The Veterinary Quarterly*, 20(2), 56–61.
- Timmers, H. J. L. M., Taieb, D., & Pacak, K. (2012). Current and future anatomical and functional imaging approaches to pheochromocytoma and paraganglioma. *Hormone and Metabolic Research*, 44(5), 367–72.
- Tischler, A. S. (2008). Pheochromocytoma and Extra-adrenal Paraganglioma Updates. *Arch Pathol Lab Med*, 132, 1272-1284.
- von Dehn, B. J., Nelson, R. W., Feldman, E. C., & Griffey, S. M. (1995). Pheochromocytoma and hyperadrenocorticism in dogs: six cases (1982-1992). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 207(3), 322–4.
- Vyas, S., Kalra, N., Singh, S. K., Agarwal, M. M., Mandal, A. K., & Khandelwal, N. (2011). Pheochromocytoma of urinary bladder. *Indian Journal of Nephrology*, 21(3), 198–200.
- Werbel, S. S; Ober, K. P. (1995). Pheochromocytoma - Update on diagnosis, localization, and management. *Endocrine Emergencies*, 79(1), 131-153.
- White, B.A. & Porterfield, S.P (2013). The Adrenal Gland. In: *Endocrine and Reproductive Physiology*. (4th ed.) (pp. 147-154). Philadelphia: Elsevier Mosby.
- Whittemore, J. C., Preston, C. A., Kyles, A. E., Hardie, E. M. & Feldman, E. C. (2001). Nontraumatic rupture of an adrenal gland tumor causing intra-abdominal or retroperitoneal hemorrhage in four dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219(3), 329-333.
- Williams, J. E. & Hackner, S. G. (2001). Pheochromocytoma Presenting as Acute Retroperitoneal Hemorrhage in a Dog. *Journal of Veterinary Emergency & Critical Care*, 11(3), 221-227.
- Wright, K. N., Breitschwerdt, E. B., Feldman, J. M., Berry, C. R., Meuten, D. J., & Spodnick, G. J. (1995). Diagnostic and therapeutic considerations in a hypercalcemic dog with multiple endocrine neoplasia. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 31(2), 156–62.
- Yoshida, O., Kutara, K., Seki, M., Ishigaki, K., Teshima, K., Ishikawa, C., Iida, G., Edamura, K., Kagawa, Y. & Asano, K. (2016). Preoperative Differential Diagnosis of Canine Adrenal Tumors Using Triple-Phase Helical Computed Tomography. *Veterinary Surgery*, 45(4), 427–435.
- Zeiger, M. a, Thompson, G. B., Duh, Q.-Y., Hamrahian, A. H., Angelos, P., Elaraj, D., Fishman, E. & Kharlip, J. (2009). Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas. *Endocrine Practice*, 15(5), 450–453.
- Zuber, S. M., Kantorovich, V., & Pacak, K. (2011). Hypertension in pheochromocytoma: characteristics and treatment. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 40(2), 295–311.
- Zweiker, R., Tiemann, M., Eber, B., Schumacher, M., Fruhwald, F. M., Lipp, R., Lax, S., Pristautz, H. & Klein, W. (1997). Bradydysrhythmia-related presyncope secondary to pheochromocytoma. *Journal of Internal.Medicine*, 242(3), 249–253.

Anexo 1 – Resultados do estudo realizado sobre feocromocitomas em cães.

Tabela 12 - Resumo da caracterização clínica e anatomopatológica dos animais analisados no estudo.

Cães	Raça	Idade (anos)	Gênero e ER	Peso (Kg)	Sinais clínicos	Causa da morte	Características feocromocitoma	Doenças concomitantes	Presença de outros tumores
C1	Podengo Português	12	MO	18	Letargia, paraparésia, ausência pulso femoral, sopro cardíaco, melena, distensão abdominal	Eutanásia	AD + invasão aorta	Hipotireoidismo, Leishmaniose	-
C2	Chow chow	13	MI	28,3	PP, fraqueza, ataxia, taquipneia/arfar, dor articular, cegueira, infecção cutânea, caquexia	Eutanásia	AE	Alterações dermatológicas, doença articular degenerativa	Hepatocarcinoma, leydigoma
C3	Boxer	11	FI	27,5	Fraqueza, colapso, ataxia, dor articular, atrofia muscular	Eutanásia	AD	Doença articular degenerativa	Osteossarcoma mamário, hemangiossarcoma miocárdio
C4	Rafeiro Alentejano	7	MO	52,5	PP, anorexia, letargia, fraqueza, taquipneia/arfar, otite bilateral, arritmia cardíaca, mucosas pálidas, atrofia muscular, taquicardia	Eutanásia	AD + invasão veia cava caudal	Cardiomiopatia dilatada	-
C5	Pastor Belga	12	MO	42	Fraqueza, ansiedade, ataxia, taquipneia, incontinência urinária, dor articular, sopro cardíaco, arritmia cardíaca, taquicardia, atrofia muscular	Eutanásia	AD	Cardiomiopatia dilatada, doença articular degenerativa	Quemodectoma
C6	Indeterminada	12	MI	21,2	Pododermatite e queilite	Eutanásia	AE + invasão aorta	Cirrose hepática, alterações dermatológicas crônicas	-
C7	Labrador	8	MO	32,5	Anorexia, letargia, ansiedade, taquipneia, vômito, mucosas pálidas	Eutanásia	AE	Hipotireoidismo, cirrose hepática	Mastocitoma cutâneo
C8	Serra d'Aires	13	MI	26,5	Letargia, fraqueza, ansiedade, ataxia, convulsões, <i>pacing</i> , tremores musculares, taquipneia, dispneia, tosse, vômito, diarreia, PU/PD, dor articular, otite bilateral, cegueira, distensão abdominal, taquicardia	Eutanásia	AD	Hiperadrenocorticism, doença articular degenerativa	Leydigoma, adenoma adenocortical

C9	Pit Bull	11	MI	28,7	Letargia, fraqueza, tremores musculares, alteração estado mental	Morte natural	AE	-	Carcinoma da tireóide
C10	Samoyedo	11	FI	24,6	Letargia, fraqueza, taquipneia/arfar, distensão abdominal, massa abdominal palpável,	Morte natural	AD + invasão veia cava caudal	-	-
C11	Boxer	10	FO	26,2	Anorexia, letargia, fraqueza, dispneia, distensão abdominal, taquipneia/arfar, mucosas pálidas, massa abdominal palpável	Eutanásia	AE + invasão veia cava caudal	-	Hemangiossarcoma esplênico
C12	Caniche	15	FI	12,2	PP, anorexia, fraqueza, melena, edema dos MPs, mucosas pálidas, desidratação	Morte natural	AD	-	-
C13	Indeterminada	7	FI	47	PP, letargia, taquipneia/arfar, PU/PD, caquexia	Morte natural	AE + AD	Cetoacidose diabética	-
C14	Indeterminada	15	MO	7,8	Convulsões, tumefação cervical direita, sopro cardíaco, arritmia cardíaca, dispneia	Eutanásia	AD + M linfonodo cervical direito	Epilepsia	-
C15	Cane Corso	11	FO	48	Ataxia, diarreia	Eutanásia	AE + M linfonodos ilíacos	-	Condrosarcoma
C16	Golden Retriever	11	MI	31,2	Anorexia, letargia, ataxia, taquipneia/arfar, vômito, sopro cardíaco, atrofia muscular	Eutanásia	AE + invasão aorta	IRC	Neurofibrossarcoma plexo braquial, leydigoma, sertolinoma
C17	Indeterminada	13	MI	11	Ataxia, paraprésia, incapacidade de urinar (bexiga neurogênica), atrofia muscular	Eutanásia	AD + invasão veia cava caudal + M vértebra L1	-	-
C18	Boxer	10	FO	25,3	Hematuria persistente	s/i	AD + invasão vascular	-	-
C19	Indeterminada	17	MI	s/i	PP, anorexia, letargia, fraqueza, taquipneia/arfar, sopro cardíaco, taquicardia, cianose	Eutanásia	AE	Insuficiência cardíaca	-

C20	Rough Collie	13	FO	21,7	Dispneia, alteração estado mental, fraqueza	Morte natural	AE + invasão local	Hipotireoidismo	-
C21	Boxer	9	MI	32	PP, anorexia, <i>head tilt</i> , nistagmos, vômito, diarreia, desidratação	Eutanásia	AD + invasão vascular	IRC, IBD	Adenocarcinoma da tonsila direita, leydigoma
C22	Cocker Spaniel	11	MI	13,1	Tosse, vômito	Morte natural	AE	-	-
C23	Indeterminada	9	FI	s/i	Anorexia, letargia, fraqueza, taquipneia/arfar, dispneia, tosse, diarreia	Morte natural	AE + invasão veia cava caudal + M pulmões	-	-
C24	Caniche	12	FI	11	Anorexia, letargia, vômito, diarreia, PU/PD, desidratação	Eutanásia	AD	Síndrome hiperglicêmica hiperosmolar	-

Legenda: AD - adrenal direita; AE – adrenal esquerda; M – metastização; PU/PD – poliúria/polidipsia; IRC – insuficiência renal crônica; IBD – doença intestinal inflamatória; MPs – membros posteriores; MO – macho orquiectomizado; MI – macho inteiro; FO – fêmea ovariectomizada; FI – fêmea inteira

Tabela 13 - Resultados do hemograma realizado aos canídeos (n=10).

Casos	Ht (%)	Hb (g/dl)	RBC (x10 ⁶ /μl)	VCM (fL)	CHCM (g/dl)	Pla _q (x10 ³ /μl)	WBC (x10 ³ /μl)	Neut seg (μl)	Linf (μl)	Mon (μl)	Eos (μl)	Bas (μl)
C1	43,8	15,4	6,87	63,8	35,2	438	17,50↑	12600↑	2900	900	10000	0
C3	48,4	15,9	6,75	71,7	32,8	349	8,38	5880	1430	400	620	20
C4	22,3 ↓	8,44↓	3,44↓	64,8	37,9	185	24,9↑↑	20916↑↑	2490	1494	0	0
C7	46,2	15,8	6,93	66,6	34,2	399	9,78	6846	1467	782	685	0
C8	41,8	15,4	5,96	70,3	36,8↑	518	9,85	7388	1773	690	0	0
C11	24,1↓	8,37↓	3,41↓	70,9	34,6	42,0↓↓	18,2↑	12000↑	800↓	300	400	0
C13	36,7↓	-	4,9↓	-	-	409	11	-	-	-	-	-
C14	43	14,2	7,7	-	-	350	11,3	-	-	-	-	-
C18	50	16,5	7,47	67	32,9	220	5,32↓	4416	638↓	266	0	0
C24	52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Legenda:

Parâmetros	Abreviatura	Valores de referência
Basófilos	Bas	raros
Concentração hemoglobina corpuscular média	CHCM	32-36 g/dl
Eosinófilos	Eos	100-1250/ μ l
Eritrócitos	RBC	5,5-8,5x10 ⁶ / μ l
Hematócrito	Ht	37-55%
Hemoglobina	Hb	12-18 g/dl
Leucócitos	WBC	6-17x10 ³ / μ l
Linfócitos	Linf	1000-4800/ μ l
Monócitos	Mon	150-1350/ μ l
Neutrófilos segmentados	Neut seg	3000-11500/ μ l
Plaquetas	Plaq	200-500x10 ³ / μ l
Volume corpuscular médio	VCM	60-77 fL

Tabela 14 - Resultados das análises bioquímicas realizadas aos canídeos (n=11).

Casos	ALT (UI/L)	Alb (g/dl)	Amilas e (UI/L)	Bilb T (mg/dl)	Cálcio (mg/dl)	Colestero l(mg/dl)	Creat (mg/dl)	FAS (UI/L)	P (mg/dl)	Glob T (g/dl)	Glucose (mg/dl)	PT (g/dl)	A/G	Ureia (mg/dl)
C1	60	2,1 ↓	-	-	-	412 ↑	2,4 ↑	48	-	4,6 ↑	-	6,8	0,46↓	37 ↑
C3	69,2 ↑	2,87	970,9	0,14	10,54	-	0,92	94,5	-	4,43↑	20,7 ↓	7,30	0,94	30,7
C4	51	1,7 ↓	751	-	8,8	160	1,45	33	4	3,1	63	4,73 ↓	0,65	45,3
C7	66	2,6	-	-	-	-	1,3	60	-	-	-	6,3	-	28
C8	61	3	-	-	9,2	-	0,72	158	-	-	86	7,7	-	28,1
C11	21	3,08	-	-	>16↑	-	1,01	59	-	3,59	120,2	6,67	0,86	30,7
C13	-	-	-	-	-	-	1,2	356↑	-	-	330↑	-	-	-
C14	81	3,2	-	-	-	-	1,2	-	-	-	120	7	-	20
C18	67	-	-	-	-	-	0,73	211	-	-	-	-	-	31
C21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	86	-	-	-
C24	-	-	-	-	-	-	5,7↑↑	-	-	-	>600↑↑	-	-	137↑

Legenda:

Parâmetros	Abreviatura	Valores de referência
Alanina aminotransferase	ALT	10-94 UI/L 37°C
Albumina	Alb	2,0-4,0 g/dl
Amilase	Amilase	269-2299 UI/L 37°C
Bilirrubina total	Bilb T	0-015 mg/dl
Cálcio total	Cálcio	7,9-12 mg/dl
Colesterol	Colesterol	110-320 mg/dl
Creatinina	Creat	0,5-1,4 mg/dl
Fosfatase alcalina sérica	FAS	47-254 UI/L 37°C
Fósforo	P	2,5-6,8 mg/dl
Globulinas totais	Glob T	2,2-4,5 g/dl
Glucose	Glucose	60-130 mg/dl
Proteínas totais	PT	5,3-7,6 g/dl
Relação albumina/globulinas	A/G	0,50-1,20
Ureia	BUN	0-54 g/dl

Tabela 15 - Resultados do ionograma realizado aos canídeos (n=7).

	Sódio	Potássio	Cloro
C4	149	6,8 ↑	121
C7	147	4,9	116
C8	162	4,8	122
C11	150,7	4,26	114,5
C13	143	4,9	101↓
C18	145	5,4	119
C24	120↓	5	92↓

Tabela 16 - Resultados da urianálise realizada aos canídeos (n=4).

Nº	pH	D.U.	CC	Bilirrubina	Proteínas (mg/dl)	Glucose	Eritrócitos	Leucocitos	Obs
C8	8	1015	Neg	Neg	30	Neg	Neg	Neg	Lipúria
C11	8,5	1000	Neg	Neg	++	Neg	+++	Neg	
C13	5,5	1040	+++	+	Neg	++++	Neg	Neg	
C24	6	1003	Neg	Neg	++	++++	Neg	Neg	

Legenda: CC – corpos cetônicos; D.U. – densidade urinária; Obs – Observações.

